

Aus dem Bereich Innere Medizin

Prof. Dr. Markus Menges

Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Real-Life-Daten in Bezug auf Gesamt- und
progressionsfreies Überleben nach perioperativer
Chemotherapie im Vergleich mit alleiniger Operation bei
resektablem Adenokarzinom des Magens

Eine Single-Center-Studie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

Philipp Johannes Kuhnle

geb. 14.12.1986 in Heilbronn

Meinem verstorbenen Vater, Dr. med. Achim Kuhnle, gewidmet

Zusammenfassung

Real-Life-Daten in Bezug auf Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach perioperativer Chemotherapie im Vergleich mit alleiniger Operation bei resektablem Adenokarzinom des Magens – Eine Single-Center-Studie

Hintergrund: Cunningham et al wiesen 2006 einen Vorteil im Gesamt- und progressionsfreien Überleben durch perioperative Chemotherapie eines kurativ resektablen Adenokarzinom des Magens, gastroösophagealen Übergang und distalen Ösophagus unter Studienbedingungen nach. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben konnte von 23% (alleinige Operation) auf 36.3% (perioperative Chemotherapie) gesteigert werden. Wir untersuchten, ob sich diese Ergebnisse unter Real-Life-Bedingungen innerhalb einer Single-Center-Studie bestätigen.

Methoden: Eingeschlossen wurden insgesamt 81 Patienten mit resektablem Adenokarzinom des Magens und distalem ösophagogastralen Übergang (AEG III) Stadium II-IV M0 nach UICC. 42 Patienten erhielten eine perioperative Chemotherapie, 39 Patienten wurden direkt einer Operation zugeführt. Die Chemotherapie erfolgte nach dem ECF-, EOX- oder FLOT-Protokoll.

Ergebnisse: Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug in der chirurgischen Gruppe 23.7% und in der perioperativen Chemotherapie Gruppe 35.7%. Damit verbesserte sich das 5-Jahres-Gesamtüberleben um 12% ($p=0.083$). Vergleicht man die Patienten, die die perioperative Chemotherapie vollständig nach Protokoll erhielten ($n=20$) mit der chirurgischen Gruppe, so wurde eine noch deutlichere Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens um 16.3% erreicht ($p=0.05$). Im progressionsfreien Überleben konnte eine Verbesserung durch perioperative Chemotherapie beobachtet werden jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0.538$).

Schlussfolgerung: Patienten mit kurativ resektablem Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs profitieren in Bezug auf Gesamtüberleben auch unter Real-Life-Bedingungen von einer perioperativen Chemotherapie. Auch ein Benefit im progressionsfreien Überleben ist anzunehmen.

Abstract

Real-life data on overall and progression-free survival after perioperative chemotherapy versus surgery alone on resectable adenocarcinoma of the stomach - a single-center study

Background: Cunningham et al (2006) demonstrated an advantage in overall and progression-free survival with perioperative chemotherapy of a curatively resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and distal esophagus under study conditions. Overall 5-year survival increased from 23% (surgery alone) to 36.3% (perioperative chemotherapy). We examined whether these results are confirmed under real-life conditions in a single-center study.

Methods: A total of 81 patients with resected adenocarcinoma of the stomach and distal esophagogastric junction (AEG III) stage II-IV M0 according to UICC were enrolled. Forty-two patients received perioperative chemotherapy and 39 patients were operated directly. Chemotherapy was carried out according to the ECF, EOX or FLOT protocols.

Results: Overall 5-year survival was 23.7% in the surgical group and 35.7% in the perioperative chemotherapy group. Thus, the 5-year overall survival improved by 12% ($p = 0.083$). For patients receiving perioperative chemotherapy per-protocol ($n = 20$) an even stronger improvement in 5-year overall survival of 16.3% as compared to the surgical group was achieved ($p = 0.05$). Progression-free survival was shown to be improved by perioperative chemotherapy but without statistical significance ($p = 0.538$).

Conclusions: Patients with curative resectable gastric adenocarcinoma or esophagogastric junction benefit from perioperative chemotherapy in terms of overall survival even under real-life conditions. Moreover, a benefit in progression-free survival is to be assumed.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstract	4
1 Einleitung	10
1.1 Ätiologie, Risikofaktoren und Epidemiologie des Magenkarzinoms . . .	10
1.2 Magenkarzinom: Diagnostik, Therapie und Prognose	11
1.3 Entwicklungsprozess kurativer Behandlungsstrategien des fortgeschrit- tenen Magenkarzinoms	15
1.4 Ziel der Arbeit	19
2 Methode und Material	21
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	21
2.2 Datenerhebung und Verwaltung	23
2.3 Statistische Analyse	24
2.4 Stadieneinteilung des Magenkarzinoms	25
2.4.1 TNM-Klassifikation, Grading und Residualtumor	25
2.4.2 Stadieneinteilung nach UICC	27
2.4.3 Laurén-Klassifikation	27
2.5 Chemotherapie	28
2.5.1 Perioperative Chemotherapie	28
2.5.2 Adjuvante Chemotherapie	29
2.5.3 Palliative Chemotherapie	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Verteilung nach Tumorstadium (UICC), Alter, Geschlecht, Tumor-Grading, Lokalisation, T- und N-Status	31
3.2 Gesamtüberleben (OS)	33
3.2.1 Patientenkollektiv - Gesamt	34
3.2.2 Patientenkollektiv - Chemotherapie per-Protocol	36

3.3	Progressionsfreies Überleben	38
3.3.1	Patientenkollektiv - Gesamt	38
3.3.2	Patientenkollektiv - Chemotherapie per-Protocol	41
3.4	Subgruppenanalyse adjuvante Chemotherapie	43
3.5	Einzeldaten der Patienten	48
3.5.1	Patientenkollektiv mit perioperativer Chemotherapie	48
3.5.2	Patientenkollektiv mit alleiniger Operation	51
4	Diskussion	52
4.1	Vergleich der Patientenkollektive mit Cunningham et al 2006	53
4.2	Gesamtüberleben (OS)	55
4.3	Progressionsfreies Überleben (PFS)	56
4.4	Resektionsgrad	57
4.5	Postoperative Chemotherapie nach applizierter präoperativer Chemo- therapie	57
4.6	Downstaging durch perioperative Chemotherapie	59
5	Schlussfolgerung	60
	Abkürzungsverzeichnis	61
	Literaturverzeichnis	62
	Danksagung	73

Abbildungsverzeichnis

1	Gesamtüberleben GK (OS); Gruppe A: perioperative Chemotherapie / Gruppe B: alleinige OP	34
2	Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) GK mit perioperativer Chemotherapie	35
3	Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) Patientenkollektiv mit alleiniger Operation	35
4	Kumulierte Hazardfunktion Gesamtüberleben (OS) GK; Gruppe A: perioperative Chemotherapie / Gruppe B: alleinige OP	36
5	Gesamtüberleben (OS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol / Gruppe B: alleinige OP	37
6	Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) GCPP	37
7	Kumulierte Hazardfunktion Gesamtüberleben (OS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol / Gruppe B: alleinige OP	38
8	Progressionsfreies Überleben (PFS) GK; Gruppe A: perioperative Chemotherapie / Gruppe B: alleinige OP	39
9	Konfidenzintervall (95%) progressionsfreies Überleben (PFS) GK mit perioperativer Chemotherapie	40
10	Konfidenzintervall (95%) progressionsfreies Überleben (PFS) Patientenkollektiv mit alleiniger Operation	40
11	Kumulierte Hazardfunktion progressionsfreies Überleben (PFS) GK; Gruppe A: perioperative Chemotherapie / Gruppe B: alleinige OP	41
12	Progressionsfreies Überleben (PFS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol / Gruppe B: alleinige OP	42
13	Konfidenzintervall (95%) progressionsfreies Überleben (PFS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol	42
14	Kumulierte Hazardfunktion progressionsfreies Überleben (PFS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol / Gruppe B: alleinige OP	43

15	Gesamtüberleben (OS); Gruppe ChAdjInkom: unvollständig erhaltene adjuvante CT / Gruppe ChAdjKom: vollständig erhaltene adjuvante CT	44
16	Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) Gruppe ChAdjKom . .	45
17	Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) Gruppe ChAdjInkom	45
18	Progressionsfreies Überleben (PFS); Gruppe ChAdjInkom: unvollständig erhaltene adjuvante CT / Gruppe ChAdjKom: vollständig erhaltene ad- juvante CT	46
19	Konfidenzintervall (95%) progressionsfreies Überleben (PFS) Gruppe ChAdjKom	47
20	Konfidenzintervall (95%) Progressionsfreies Überleben (PFS) Gruppe ChAdjInkom	47

Tabellenverzeichnis

1	Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht (RKI, 2017)	14
2	Gesamtkollektiv	22
3	Patientendaten	23
4	Ausbreitung des Primarius (UICC 2010, 7. Auflage)	25
5	Regionäre Lymphknoten (UICC 2010, 7. Auflage)	26
6	Fernmetastasen (UICC 2010, 7. Auflage)	26
7	Histopathologisches Grading (UICC 2010, 7. Auflage)	26
8	Residualtumor nach Therapie (UICC 2010, 7. Auflage)	26
9	Stadieneinteilung nach UICC 2010, 7. Auflage	27
10	Laurén Klassifikation	27
11	Verteilung nach Tumorstadium (UICC), Alter, Geschlecht, Tumor-Grading und Lokalisation	32
12	Verteilung nach Tumorausdehnung und Lymphknotenstatus	33
13	Einzeldaten von Patienten mit perioperativer Chemotherapie	49
14	Einzeldaten von Patienten ohne perioperative Chemotherapie	50

1 Einleitung

1.1 Ätiologie, Risikofaktoren und Epidemiologie des Magenkarzinoms

Das Adenokarzinom des Magens entsteht aus epithelialen Drüsenzellen und ist das mit Abstand häufigste Magenkarzinom. Klinisch werden distale und proximale Karzinome unterschieden. Erstere entsprechen histologisch meist dem intestinalen Typ nach Laurén, während proximale Karzinome - wie auch die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs - zumeist vom diffusen Typ nach Laurén sind. Weiter wird das Adenokarzinom unterteilt in Siegelringzell-, papilläres, tubuläres und muzinöses Karzinom. Seltener kommt es durch Entartung anderer Zellreihen des Magens zu adenosquamösen, Plattenepithel-, kleinzelligen und undifferenzierten Karzinomen [80], so wie gastrointestinalen Stroma-Tumoren (GIST), Leiomyosarkomen (Weichteilsarkome), Lymphomen und neuroendokrinen Tumoren.

Um das Risiko an einem Magenkarzinom zu erkranken einschätzen zu können, müssen genetische Prädispositionen von äußeren Umwelteinflüssen unterschieden und beachtet werden. Zu genetischen Prädispositionen gehören Mutationen im E-Cadherin-Gen (CDH1), Blutgruppe A und familiär gehäuftes Auftreten von Magenkarzinomen [21,34,48,11,32,83,28,15,46,62]. Äußere Umwelteinflüsse, die Risikofaktoren darstellen, sind nitrithaltige Nahrungsmittel, geräuchertes / gesalzenes Fleisch, Alkohol- und Nikotinkonsum, Magenteilresektion, peptisches Ulkus und eine chronisch atrophische Gastritis [59,55,50,26,23,10,5,52,54]. Die Ernährung mit pflanzlichen, faserreichen Vitaminen C, E und b-Karotin-haltigen Nahrungsmitteln geht nach epidemiologischen Daten mit einem niedrigeren Magenkarzinomrisiko einher [24,86,82].

Der wichtigste Risikofaktor jedoch stellt eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* dar, das auch als Klasse 1 Karzinogen eingestuft wurde [84,57,55]. In 60-90% der Fälle ist ein Karzinom mit einer vorangegangenen Infektion vergesellschaftet [23,10]. Durch die Infektion kommt es obligat zu einer chronischen Typ-B-Gastritis. Hieraus können sich metaplastische Zellen entwickeln mit erhöhter Entartungswahrscheinlich-

keit. Die Abfolge dieser einzelnen Entwicklungsstufen wurde als Correa-Hypothese beschrieben [16]. Eine erfolgreiche Eradikation scheint das Risiko im weiteren Verlauf an einem Magenkarzinom zu erkranken zu senken [29]. Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass ein Rezidiv nach Frühkarzinom durch eine erfolgreiche Eliminierung des Bakteriums gehemmt wird [30]. Eine Prognose über die Wahrscheinlichkeit an einem Magenkarzinom zu erkranken, kann aufgrund der unterschiedlich ausgeprägten genetischen Suszeptibilität und der unterschiedlichen äußeren Einflussfaktoren von *Helicobacter pylori* infizierten Patienten jedoch nur schwer gegeben werden [84,25].

In Deutschland und anderen Industrienationen ist die Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms rückläufig. Im Jahr 2012 lag in Deutschland die Gesamtinzidenz bei 15640 während die Gesamtmortalität bei 9978 lag (RKI Berlin, 2017). 1995 wurden noch 19674 Neuerkrankungen dokumentiert, bei einer Mortalität von 15398 (RKI Berlin, 2017). Das ist ein Rückgang der Inzidenz um etwa 20%, sowie ein Rückgang der Mortalität um etwa 35%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern um 72 Jahre. Frauen erkranken im Mittel mit 75 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für beide Geschlechter bei ca. 27% [40]. Im Vergleich mit anderen häufigen Karzinomen ist das ein geringer Wert. Ursächlich hierfür ist v.a. ein häufig bereits fortgeschrittenes Stadium bei Diagnosestellung. Das Erkrankungsverhältnis der Geschlechter liegt bei ca. 3:2 (Männer : Frauen). Das Magenkarzinom ist typischerweise eine Erkrankung des Menschen im fortgeschrittenen Lebensalter. Vor dem 40. Lebensjahr ist eine Erkrankung selten [39].

1.2 Magenkarzinom: Diagnostik, Therapie und Prognose

Die Endoskopie mit Entnahme von Biopsien ist seit vielen Jahren der Goldstandard in der Primärdiagnostik. Die Indikation zur endoskopischen Abklärung ist bereits bei einem der folgenden Symptome gegeben: Dysphagie, Inappetenz, Gewichtsverlust, gastrointestinale Blutungen oder rezidivierendes Erbrechen. In der Regel werden mindestens acht Biopsien aus malignitätsverdächtigen Läsionen gewonnen, weitere Biopsien können aus makroskopisch unauffälligem Schleimhautgewebe zur zusätzlichen

Risikostratifizierung entnommen werden. Morphologisch kann sich ein Magenkarzinom in der endoskopischen Diagnostik ulcerierend, polypös-exophytisch, oder gemischt darstellen. Wichtig ist in der Beschreibung die Lokalisation, Tumorgröße und -Ausdehnung, die Wuchsform und der Bezug zu anderen möglicherweise infiltrierten Nachbarorganen und -Strukturen.

Das lokale Staging erfolgt durch die Endosonographie, während die Computertomographie zum Nachweis oder Ausschluss von Fernmetastasen eingesetzt wird. Präoperativ wird die T-Kategorie endosonographisch in 75-90% der Fälle korrekt kategorisiert mit Tendenz zur Überkategorisierung [94]. Die finale Beurteilung des Lymphknotenbefalls erfolgt nach chirurgischer Lymphonodektomie mit anschließender Beurteilung durch den Pathologen. Für die weitere Ausbreitungsdiagnostik (M-Kategorie) werden eine B-Bild-Sonographie und eine Computertomographie von Thorax und Abdomen empfohlen (Leitlinie 2012). Diese Untersuchungen sind entscheidend für die Festlegung eines kurativen oder palliativen Therapiekonzeptes. Bei nicht eindeutigem Befund der Schnittbildverfahren oder endosonographisch serosaüberschreitenden Karzinomen kann auch eine Laparoskopie zur Beurteilung einer Lebermetastasierung oder Peritonealkarzinose (ggf. mit Lavage) erfolgen [64]. Tumormarker, die beim Magenkarzinom bestimmt werden, sind CEA, CA 19-9, CA 72-4. Wie bei den allermeisten anderen Karzinomen, dienen die Tumormarker nicht zur Primärdiagnostik, sondern sind als Verlaufsp Parameter bei Kontrolluntersuchungen einzusetzen.

Nach abgeschlossener Diagnostik wird das Therapiekonzept erstellt. Hier wird nach Aufstellung der individuellen TNM-Klassifikation zwischen einem kurativen oder einem palliativen Therapiekonzept unterschieden.

Kurativer Ansatz - Die Standardtherapie bei einem kurativen Ansatz stellt die chirurgische R0-Resektion des Tumors mit vollständiger Entnahme der regionären Lymphknoten dar. Derzeit ist eine D2-Lymphadenektomie Standard. Es wird gefordert, dass mindestens 16 Lymphknoten operativ entfernt werden müssen. Kleine Karzinome vom intestinalen Typ nach Lauren (T1-2) im unteren Drittel des Magens können unter Einhaltung des Sicherheitsabstandes mit einer subtotalen 4/5-Gastrektomie entfernt werden.

Eine totale Gastrektomie wird bei Karzinomen durchgeführt, die in den proximalen 2/3 des Magens liegen, bei denen der Sicherheitsabstand nicht eingehalten werden kann und die einen diffusen Typ nach Laurén oder eine Linitis Plastica aufweisen. Der empfohlene proximale Sicherheitsabstand nach Laurén bei der Resektion beträgt für den diffusen Typ 5-8 cm beim intestinalen Typ 4-5 cm. Der unterschiedliche Abstand liegt in der unterschiedlich diskontinuierlichen Ausbreitung in der Magenwand begründet [35,37].

Das häufigste Rekonstruktionsverfahren stellt der Anschluss an eine ausgeschaltete Jejunumschlinge nach Roux-Y dar. Patienten, die sich im Stadium T1 oder T2 N0 befinden, werden in der Regel direkt operiert oder mittels einer endoskopischen Resektion (T1) behandelt. Aktuell gibt es keine Daten in der Literatur, die eine perioperative Chemotherapie bei Patienten in diesen Stadien rechtfertigen. Alle weiteren T-Stadien, vorausgesetzt es besteht eine M0-Situation, werden heute perioperativ chemotherapiert. Lokal fortgeschrittene Tumore, bei denen eine R0-Resektion nach Ausbreitungsdiagnostik nicht möglich ist, können durch präoperative Chemotherapie in die Situation einer kurativen Resektion gebracht werden ("downstaging").

Cunningham et al konnten 2006 einen signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (OS) als auch beim progressionsfreien Überleben (PFS) nach perioperativer Chemotherapie nachweisen [17]. Kontraindikationen für eine perioperative Chemotherapie sind schwere Begleiterkrankungen (systemisches Immundefizit, symptomatische Herzinsuffizienz, schwere Infektionen), Leber- (Bilirubin > 3 mg/dl) und / oder Niereninsuffizienz (Clearance <50 ml/min), mangelnde Compliance, Kontraindikationen gegen gewählte Zytostatika und M1-Situation.

Eine kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie konnte sich beim Magenkarzinom, im Gegensatz zum distalen Ösophaguskarzinom, wegen fehlender Überlegenheit und höherer Toxizität nicht durchsetzen [44,1].

Eine postoperative, damit adjuvante Chemotherapie nach erfolgter präoperativer Chemotherapie ist heutzutage Standard. In den vorliegenden Phase-III-Studien konnte ein Vorteil im Gesamtüberleben, wie auch im progressionsfreien Überleben nachge-

wiesen werden [71,17,81]. Eine adjuvante Radiochemotherapie konnte sich wie in der neoadjuvanten Therapie nicht durchsetzen. Sie bietet zwar nachweislich einen Vorteil in OS und PFS im Vergleich zu ausbleibender adjuvanter Therapie, jedoch bleibt sie einen nachgewiesenen Vorteil im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie (i.R. der perioperativen Therapie) schuldig [53,43,47]. Bei ausgebliebener präoperativer Therapie oder insuffizienter Chirurgie kann sie empfohlen werden (Leitlinie 2017).

Eine besondere Situation stellt das Magenfrühkarzinom (T1 Karzinom) dar, das die Mukosa nicht überschreitet. Hier kann eine endoskopische Mukosaresektion erfolgen. Grund für diese Therapieform ist das extrem niedrige Risiko von Lymphknotenmetastasen [2]. Diese Therapieform macht jedoch eine lebenslange endoskopische Nachsorge erforderlich, da es in ca. 8% der Fälle zu Rezidiven kommt [45].

Palliativer Ansatz - Ein palliativer Therapieansatz besteht bei Patienten mit M1-Situation oder wenn aufgrund der Gesamtsituation (hohes Risiko einer intra- oder postoperativen Letalität) keine Operation möglich ist. In dieser Situation stellt die palliative Chemotherapie den Standard dar. Sie bietet einen Überlebensvorteil von ca. 6 Monaten und erhöht nachweislich die Lebensqualität [33,75,63,89,74,88]. Heute ist eine Kombinationschemotherapie Standard, sofern bei einem stärker ausgeprägten Nebenwirkungsprofil die Therapie vertragen wird [88]. Eine chirurgische Therapie kommt nur bei Komplikationen wie tumorbedingten Magenausgangsstenosen oder endoskopisch nicht stillbaren Blutungen zur Anwendung.

	T1	T2	T3	T4
Männer (%)	19	13	45	23
Frauen (%)	21	13	41	25

Tabelle 1: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht (RKI, 2017)

Die Prognose des Magenkarzinoms hängt entscheidend vom Tumorstadium und Grading ab. Durch die ausgeprägte lymphogene Drainage der Magenwand bis in die Submucosa reichend, befindet sich ein Großteil der Patienten bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium mit Lymphknotenmetastasen (ca. 70%).

Die räumliche und anatomische Nähe zu Nachbarorganen wie Pankreas, Leber,

Milz und Blutgefäßen vereinfacht ebenfalls eine Absiedlung. Ein weiterer entscheidender Grund für das häufig fortgeschrittene Tumorstadium bei Erstdiagnose ist ein verhältnismäßig langer symptomarmer Zeitraum bis zur Diagnosestellung. Der entscheidende Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben ist eine R0-Resektion bei chirurgischer Therapie und die Ausdehnung des Lymphknotenbefalls [9,77,76,85,90].

Die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland liegt im Durchschnitt bei ca. 27% [40]. Besteht bereits eine M1-Situation bei Erstdiagnose oder ist eine R0-Resektion chirurgisch bei fortgeschrittenem lokalen Tumor nicht mehr möglich, liegt die Lebenserwartung ohne palliative Chemotherapie bei ca. 4-6 Monaten [4,17,53,92].

1.3 Entwicklungsprozess kurativer Behandlungsstrategien des fortgeschrittenen Magenkarzinoms

Wilke et al gelang es 1989 erstmals nachzuweisen, dass Patienten mit lokal weit fortgeschrittenem Magenkarzinom (Stadium IIIB und IV M0 nach UICC), initial ohne Chance auf kurativ operative Behandlung, durch präoperative Chemotherapie in eine R0-resektable Situation gebracht werden können [93]. Hierzu wurde chemotherapeutisch das EAP-Schema (Etoposid, Adriamycin (Doxorubicin), Cisplatin) verwendet. Die Studie wurde mit 34 Patienten durchgeführt, von denen 20 Patienten durch perioperative Chemotherapie (EAP-Schema) und Operation tumorfrei wurden. Die Rezidivrate nach 20 Monaten lag bei den tumorfreien Patienten bei 60%. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug für diese Patienten 24 Monate. Für die Patienten, die nach genannter Therapie nicht tumorfrei waren, betrug die mediane Überlebenszeit 18 Monate. Diese Arbeit stellte den ersten entscheidenden Schritt in der Optimierung kurativer Behandlungsstrategien dar. Patienten mit einer infausten Prognose hatten ab diesem Zeitpunkt Aussicht auf einen kurativen Behandlungsansatz.

Es folgten sechs weitere Arbeiten, die zusammen mit den Patienten von Wilke et al insgesamt 264 Patienten mit lokal irresektablem Primärtumor einschlossen. In diesen Arbeiten konnten R0-Resektionsraten von 14-52% erreicht werden [93,73,49,12,31,14,61].

Aus chirurgischer Sicht wurde in den 90er Jahren in der Therapie des Magenkar-

zinoms ein Plateau erreicht, so dass auch bei weiter gesteigerter onkologischer Radikalität, z.B. durch extensive D3-, D4-Lymphknotendissektion, kein Zugewinn mehr zu erreichen war. Man erzielte durch radikaleres chirurgisches Vorgehen höhere R0-Resektionsraten, jedoch kam es parallel zu einer signifikant höheren perioperativen Mortalität und Morbidität [60]. Von daher war es eine Notwendigkeit, dass ein neuer Weg eingeschlagen wurde.

Die positiven Erkenntnisse über perioperative Chemotherapie bei irresektablen Patienten stießen Überlegungen an, ob eine perioperative Chemotherapie auch bei resektablen Karzinomen einen Vorteil im Gesamt- und progressionsfreiem Überleben bringt. Hierzu veröffentlichte Cunningham et al (2006) eine für die Behandlung des Magenkarzinoms entscheidende und richtungsweisende Studie, die MAGIC-Studie.

Diese große randomisierte Multicenter Phase-III-Studie schloss 503 Patienten mit potenziell resektablem Adenokarzinom des Magens, ösophagogastralen Übergang und distalen Ösophagus im Stadium \geq IB nach UICC ein. Davon wurden 250 Patienten einer perioperativen Chemotherapie zugeführt. Diese beinhaltete je drei Zyklen des ECF-Schemas (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) prä- und postoperativ. Die verbleibenden 253 Patienten wurden direkt operiert. Vergleicht man die beiden Patientengruppen, so zeigte sich eine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von 23% auf 36% ($p=0,009$) zugunsten der perioperativ chemotherapierten Patienten. Auch das progressionsfreie Überleben konnte durch perioperative Chemotherapie signifikant verbessert werden (Hazard Ratio 0,66; $p<0,001$). Die R-0-Resektionsrate steigerte sich ebenfalls um 10%, von 69% auf 79%.

Eine Multicenter Phase-III-Studie von Ychou et al (2011) untersuchte insgesamt 224 Patienten mit resektablem Adenokarzinom des Magens und unteren Ösophagus nach den gleichen Endpunkten wie die MAGIC-Studie. Auch hier erhielt ca. die Hälfte des Patientenkollektivs eine perioperative Chemotherapie. Die andere Hälfte wurde lediglich einer Operation unterzogen. Die präoperative Chemotherapie beinhaltete in dieser Studie 2-3 Zyklen 5-Fluorouracil und Cisplatin. Postoperativ erhielten nur 50% eine Chemotherapie mit denselben Wirkstoffen. Die perioperativ therapierten Patienten

waren signifikant besser im Vergleich zur alleinigen Operation was das progressionsfreie Überleben nach drei und fünf Jahren (40 und 34% vs. 25 und 20%), sowie das Gesamtüberleben nach drei und fünf Jahren (48 und 38% vs. 35 und 24%) betrifft [95]. Nach dem Meilenstein von Cunningham et al (2006) wurden die Chemotherapie-Schemata weiter optimiert.

Ein dabei auftretendes Problem ist das Nicht-Ansprechen auf die verabreichte Chemotherapie von knapp 30% der Patienten (Non-Responder). Ott et al entwickelten ein Konzept, das es ermöglichte, mit Hilfe einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bereits zwei Wochen nach Beginn der perioperativen Chemotherapie Responder (Ansprechen auf Chemotherapie) von Non-Respondern zu unterscheiden [68]. Basierend auf dieser Erkenntnis ist es nun möglich, Non-Responder frühzeitig der operativen Sanierung des Karzinoms zuzuführen. Diesen diagnostischen Ansatz nutzte Lordick et al und zeigte in der MUNICON-II-Studie den prospektiven Vorteil dieses Verfahrens [51]. In der Praxis konnte sich dieses Vorgehen jedoch schlicht aufgrund zu geringer Verfügbarkeit einer PET bisher jedoch nicht etablieren.

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie ohne vorangegangene präoperative Chemotherapie wird seit über 40 Jahren kontrovers diskutiert. Bis Ende der 90er Jahre war man der Meinung, dass eine alleinige adjuvante Chemotherapie keinerlei Vorteil bietet. Dieser Standpunkt hat sich ein wenig verändert. Um die Jahrtausendwende wurden vier Metaanalysen publiziert, die einen signifikanten, wenn auch kleinen Vorteil zeigen [38,22,56,70]. Janunger et al konnten in einer Metaanalyse herausarbeiten, dass eine statistisch signifikante Verbesserung im Gesamt- und progressionsfreien Überleben in asiatischen Ländern nach adjuvanter Chemotherapie besteht. In der westlichen Welt fehlte ein signifikanter Nachweis [38].

Nakajima et al und Sakuramoto et al konnten 2007 jeweils unabhängig voneinander die Ergebnisse von Janunger et al aus 2002 bestätigen und einen signifikanten Überlebensvorteil nach adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Operation im asiatischen Raum nachweisen [65,79]. Demgegenüber stehen aus einem ähnlichen Zeitraum (2005-2007) Arbeiten aus Europa, die keine signifikante Verbesserung adju-

vanter Chemotherapie beim Gesamt- und progressionsfreien Überleben nachweisen [13,67,8]. Erst 2010 konnte eine große Meta-Analyse aus 17 einbezogenen Studien mit 3838 Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil im Gesamtüberleben im westlichen Raum durch adjuvante Chemotherapie nach Operation von 5,8% im Vergleich zur alleinigen Operation nachweisen [71].

Eine untergeordnete Rolle in der adjuvanten Therapie spielt die Kombination aus Radiatio und Chemotherapie (RCT). Zwar präsentierte Macdonald et al 2001 eine Studie mit signifikanter Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens nach adjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation, jedoch weist die Arbeit einige Schwächen auf [53]. Zum einen erhielten weniger als 10% der Patienten eine D2-Lymphadenektomie und weniger als 50% eine D1-Lymphadenektomie. Die Ergebnisse des Radiochemotherapie-Arms dieser Studie waren vergleichbar mit den Ergebnissen zweier europäischer chirurgischer Studien aus den Jahren 1995 und 1999, bei denen die Patienten nur eine D1- und D2-Lymphadenektomie ohne Chemotherapie und / oder Radiatio erhalten hatten [7,19]. Zum anderen war die verabreichte Dosierung der Radiatio toxisch und nur ca. ein Drittel der Patienten konnten die Therapie bis zum Ende erhalten.

Das angewendete Chemotherapieprotokoll in dieser Studie ist für das Magenkarzinom nicht optimal. Es musste somit geklärt werden, ob nach erweiterter Lymphadenektomie im Rahmen einer D2-Resektion eine Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation einen Vorteil bringt. Kim et al konnten 2005 in einer großen Studie nachweisen, dass eine adjuvante Radiochemotherapie nach kurativer Resektion einen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Operation bietet. Das Gesamtüberleben konnte im Durchschnitt von 63 Monaten auf 95 Monate verlängert werden ($p < 0,02$) [43].

Diese Ergebnisse stammen aus dem asiatischen Raum und können nicht nahtlos auf die westliche Welt übertragen werden. Heute ist in dieser Sache die zentrale Frage, ob eine adjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur perioperativen Chemotherapie einen Vorteil bietet. Bis dato gibt es keinen klaren Nachweis für einen signifikanten

Vorteil im Gesamtüberleben, weshalb die adjuvante Radiochemotherapie nach R0-Resektion keine Rolle spielt [87,96].

Zusammenfassend lässt sich festhalten:

Eine perioperative Chemotherapie ist heute die gängige Praxis in der Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit M0-Situation. Nach gutem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie wird die Fortführung einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie empfohlen. Eine alleinige adjuvante Chemotherapie wird nur nach ausgebliebener präoperativer Chemotherapie empfohlen, da die Datenlage in Bezug auf Gesamtüberleben (perioperative Chemotherapie 13% vs. adjuvante Chemotherapie 5,8%) einen größeren Vorteil zu Gunsten der perioperativen Chemotherapie zeigt [17,71]. Eine adjuvante Radiochemotherapie bei ausgebliebener präoperativer Therapie ist bei Gastrektomie mit D1-Lymphadenektomie oder < D1-Lymphadenektomie indiziert und wird von Seiten der Leitlinie (Stand 2012) empfohlen. Nach D2-Lymphadenektomie, ebenfalls ohne vorangegangene präoperative Chemotherapie, kann nach Besprechung im interdisziplinären Tumorboard eine Radiochemotherapie empfohlen werden. Es ist bis dato nicht nachgewiesen, dass eine adjuvante Radiochemotherapie einer adjuvanten Chemotherapie bei gleichbleibender Komplikationsrate überlegen ist.

Aktuell gilt es zu klären, ob nach verabreichter präoperativer Chemotherapie eine postoperative (adjuvante) Chemotherapie einen Vorteil bezüglich der primären Endpunkte des progressionsfreien und Gesamtüberlebens bietet, oder ob gänzlich darauf verzichtet werden kann.

1.4 Ziel der Arbeit

Cunningham et al lieferten die ersten Daten, die einen Überlebensvorteil nach perioperativer Chemotherapie belegen [17]. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben (Overall Survival) konnte von 23% auf 36% gesteigert werden. Ebenso konnte das progressionsfreie Überleben (PFS) nachweislich verbessert werden [17]. Cunningham et al schlossen Patienten aus, die sich in der Vergangenheit bereits einer Chemotherapie oder Radiatio

unterzogen hatten, die an einer fortgeschrittenen Herzerkrankung litten oder die eine Niereninsuffizienz mit GFR \leq 61 ml/min hatten.

Ziel dieser Arbeit ist es, Real-Life-Daten in Bezug auf Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach perioperativer Chemotherapie im Vergleich mit alleiniger Operation bei resektablem Adenokarzinom des Magens zu erheben und diese mit Ergebnissen von Cunningham et al (2006) innerhalb einer Single-Center-Studie zu vergleichen.

2 Methode und Material

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Der Nachbeobachtungszeitraum verlief von Januar 2000 bis Dezember 2013 im Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall. Es erfolgte ein Vergleich von Patienten, die in kurativer Intention einer alleinigen operativen Therapie im Sinne einer Gastrektomie zugeführt wurden, mit Patienten, die eine perioperative Chemotherapie erhielten. Besonderes Augenmerk lag auf Gesamt- und progressionsfreiem Überleben. Der Nachbeobachtungszeitraum belief sich bis September 2017.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem histopathologisch gesichertem Adenokarzinom des Magens oder distalem ösophagogastralen Übergang (AEG III) ab Stadium II nach UICC, die in kurativer Intention einer operativen Entfernung des Karzinoms zugeführt werden konnten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit M1-Situation, Stadium < II nach UICC, Notfalloperation, Tod nach Diagnosestellung vor Therapiebeginn, Ablehnung der Behandlung, bestehendes metastasiertes Zweitkarzinom und Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten.

Während des genannten Zeitraums wurden 234 Patienten aufgrund eines Adenokarzinoms des Magens oder eines AEG-Tumors III im Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall behandelt. Letztendlich eingeschlossen wurden 42 perioperativ chemotherapierte Patienten und 39 Patienten die direkt einer operativen Sanierung zugeführt wurden. Tabelle 2 zeigt im Detail die Anzahl der Patienten in den entsprechenden Ausschlusskategorien.

Die Studie von Cunningham et al aus dem Jahr 2006, in der ein Überlebensvorteil nach perioperativer Chemotherapie belegt werden konnte, spielt bei der Verteilung des Einschlusszeitpunktes der Patienten dieser Studie natürlich eine entscheidende Rolle [17]. So wurden alle Patienten dieser Studie, die eine perioperative Chemotherapie erhielten, ab dem Publikationsjahr von Cunningham et al (2006) bis Dezember 2013 eingeschlossen. Vor Publikation der Arbeit von Cunningham et al wurden 33 Patienten eingeschlossen die keine perioperative Chemotherapie erhielten. Es verbleiben sechs

Patienten bei denen nach Publikation der Arbeit von Cunningham et al bis Dezember 2013 eine perioperative Chemotherapie indiziert gewesen wäre, diese jedoch abgelehnt wurde.

	Perioperative Chemotherapie	Alleinige Operation
Gesamtkollektiv	234	
UICC < II	-44	
M1-Situation	-95	
Ablehnung der Therapie	-5	
Tod nach Diagnosestellung vor Therapiebeginn	-2	
Notfalloperation	-2	
Metast. Zweitkarzinom	-1	
Krankheitsverlauf nicht nachverfolgbar	-4	
Eingeschlossenes Patientenkollektiv	42	39

Tabelle 2: Gesamtkollektiv

2.2 Datenerhebung und Verwaltung

Es erfolgte eine Auflistung aller Patienten vom Zeitraum Januar 2000 bis Dezember 2013 mit ICD 10 Kodierung C16 mittels des EDV-Systems Medico der Firma Cerner. Aus diesem Patientenpool erfolgte die Datenerhebung des eingeschlossenen Patientenkollektivs aus den Krankenakten der Abteilungen Innere Medizin und Visceralchirurgie.

Stammdaten	
1.	Name
2.	Adresse
3.	Geburtstag
4.	Geschlecht
5.	Ggf. Sterbedatum
6.	Name und Adresse weiter behandelnder Ärzte
Medizinische Daten	
1.	Datum Erstdiagnosestellung
2.	Alter bei Erstdiagnose
3.	Datum Erstauftreten eines Rezidivs
4.	Anzahl und Art der Chemotherapie
5.	Tumor Grading
6.	Lokalisation des Karzinoms
7.	Tumorstadium bei Erstdiagnose nach UICC

Tabelle 3: Patientendaten

Bei Patienten, deren Krankheitsverlauf, Nachsorge oder Behandlung nicht bis zu ihrem Ableben oder bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit in unserem System dokumentiert werden konnten, erfolgte eine Recherche über den weiteren Krankheitsverlauf insbesondere Erstauftreten eines Progresses der Erkrankung und / oder Tod durch Kontaktaufnahme mit behandelnden Hausärzten und Angehörigen. Wurde bei einem Patienten kein Progress der Erkrankung dokumentiert, wurde für die statistische Auswertung das Sterbedatum verwendet.

Verwaltet wurden die entsprechenden Daten mit dem Office Programm Excel der Firma Microsoft.

2.3 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der Daten wurde die lizenzfreie Programmiersprache R verwendet. Für beide Patientengruppen wurden die Überlebenskurven (survival curves) mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Dabei handelt es sich um ein nichtparametrisches Schätzverfahren. Die resultierenden Überlebenskurven geben die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Ereignis, in der vorliegenden Studie der Tod eines Krebspatienten, innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls nach der Erstbehandlung nicht eintritt. Sie geben also die Überlebenswahrscheinlichkeit an. Der Kaplan-Meier-Schätzer ist eine geeignete Analysemethode für rechtszensierte Daten. Von rechtszensierten Daten spricht man, wenn das Ereignis, in unserem Fall also der Tod, bei mindestens einem Patienten im Verlauf der betrachteten Zeitspanne nicht eintritt. Die Methode wurde 1958 von Edward L. Kaplan und Paul Meier entwickelt.

Neben den genannten Überlebenskurven wurden auch die progressionsfreien Überlebenskurven (Progression-free survival curves) mit dem Kaplan-Meier Schätzer berechnet. Diese geben die Wahrscheinlichkeit einer rezidivfreien Periode nach der Erstbehandlung an.

Um zu prüfen, ob die Lebenserwartungen der zwei Gruppen signifikant voneinander verschieden sind, wurde der Log-Rank-Test angewendet, dessen Prüfgröße Chi-quadrat verteilt ist. Dieser Hypothesentest, welcher auch als Mantel-Haenszel-Test bekannt ist, wird häufig angewendet um Überlebenskurven von zwei Gruppen statistisch zu vergleichen. Er setzt in der Nullhypothese voraus, dass die zugrundeliegenden Überlebenskurven beider Gruppen identisch sind. Unterschreitet der P-Wert das erwünschte Signifikanzniveau, so wird die Nullhypothese verworfen. Es wird sodann von einem statistisch signifikanten Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den Gruppen gesprochen.

In dieser Studie wird ein Test dann als statistisch signifikant angesehen, wenn das beobachtete Resultat aus den jeweiligen Stichproben, unter der Null-Hypothese (Überlebenskurven der zwei Patientengruppen sind gleich), bei unter 10% Wahrscheinlichkeit liegt, d.h. wenn der P-Wert < 0.1 . Ist der P-Wert größer als 0.1, so kann

te kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die geschätzten Überlebenskurven lassen oftmals trotzdem einen Unterschied vermuten. Bei größeren Stichprobenumfängen wäre davon auszugehen, dass auch ein formaler Hypothesentest einen signifikanten Unterschied nahelege.

Es wurden ebenfalls die kumulativen Hazard-Funktionen dargestellt, welche die Ansammlung des Sterberisikos über die Zeit nach der Erstbehandlung angeben. Sie ergeben sich mathematisch direkt aus dem negierten Wert des natürlichen Logarithmus der Überlebenskurven. Die kumulativen Hazard-Funktionen wachsen daher im Laufe der Zeit unbegrenzt: je größer die betrachtete Zeitspanne nach der Erstbehandlung, desto größer das kumulative Sterberisiko.

2.4 Stadieneinteilung des Magenkarzinoms

2.4.1 TNM-Klassifikation, Grading und Residualtumor

T	Ausbreitung des Primarius
T1a	Invasion der Lamina propria
T1b	Invasion der Submucosa
T2	Invasion der Muscularis propria
T3	Invasion der Subserosa (einschließlich Invasion des Lig. gastrocolicum oder gastrohepaticum) ohne Perforation der Serosa
T4a	Perforation der Serosa
T4b	Invasion von Nachbarorganen

Tabelle 4: Ausbreitung des Primarius (UICC 2010, 7. Auflage)

N	Regionäre Lymphknoten (große + kleine Kurvatur, Pankreas und Milzregion)
N0	Keine Lymphknoten betroffen
N1	Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten (von mindestens 16 Lk)
N2	Metastasen in 3–6 regionären Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3b	Metastasen in > 16 regionären Lymphknoten

Tabelle 5: Regionäre Lymphknoten (UICC 2010, 7. Auflage)

M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 6: Fernmetastasen (UICC 2010, 7. Auflage)

G	Histopathologisches Grading - Differenzierungsgrad
G1	Gut differenziert (low grade)
G2	Mäßig differenziert (low grade)
G3	Schlecht differenziert (high grade)
G4	Undifferenziert (high grade)
Gx	nicht beurteilbar

Tabelle 7: Histopathologisches Grading (UICC 2010, 7. Auflage)

R	Residualtumor nach Therapie
R0	Kein Residualtumor vorhanden
R1	Residualtumor mikroskopisch vorhanden
R2	Residualtumor makroskopisch vorhanden
Rx	nicht beurteilbar

Tabelle 8: Residualtumor nach Therapie (UICC 2010, 7. Auflage)

2.4.2 Stadieneinteilung nach UICC

UICC	TNM-Klassifikation		
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T1a/b	N1	M0
	T2	N0	M0
II	T1a/b	N2	M0
	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	
	T4	N0	
IIIB	T3	N2	M0
IV	T1-3	N3	M0
	T4	N1-3	M0
	T1-4	N0-3	M1

Tabelle 9: Stadieneinteilung nach UICC 2010, 7. Auflage

2.4.3 Laurén-Klassifikation

Diffuser Typ	<ul style="list-style-type: none"> - Schlechte Zelldifferenzierung - Viel Schleimbildung - Diffuse strangförmige Ausbreitung in der Magenwand und verminderter Zusammenhalt der Tumorzellen - Tritt in ca. 40% der Magenkarzinome auf - Tendenziell schlechte Prognose bei früher Metastasierung
Intestinaler Typ	<ul style="list-style-type: none"> - Besser differenzierte Tumorzellen - Geringe Schleimbildung - Polypöses Wachstum mit guter Begrenzung - Tritt in ca. 50% der Magenkarzinome auf - Günstigere Prognose
Mischtyp	<ul style="list-style-type: none"> - keine eindeutige Typisierung möglich - Tritt in ca. 5-10% der Fälle auf

Tabelle 10: Laurén Klassifikation

Bei Erhalt von malignem Zellmaterial nach endoskopischer Diagnostik mit Gewinnung von Biopsien wird das Zellmaterial unter anderem nach Laurén klassifiziert. Die Klassifikation nach Laurén dient bei der histopathologischen Beurteilung als Grundlage

und hat entscheidenden Einfluss auf das operative Vorgehen. Man unterscheidet drei Typen wie in Tabelle 10 zusammengefasst.

2.5 Chemotherapie

2.5.1 Perioperative Chemotherapie

Ziel der perioperativen Chemotherapie ist es bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen verstreute Tumorzellen, die durch präoperatives Staging nicht sichtbar gemacht werden und aus denen sich im Verlauf der Erkrankung klinisch manifeste Metastasen bilden können, zu eliminieren. Ein weiterer Grundgedanke der perioperativen Chemotherapie ist es eine Verkleinerung (downstaging) eines lokal weit fortgeschrittenen Karzinoms zu bewirken. So können fortgeschrittene Karzinome ohne Fernmetastasierung, die bei Erstdiagnose nicht kurativ reseziert werden können, in eine R0 resektable Situation gebracht und ein kurativer Behandlungsansatz weiterverfolgt werden.

Des Weiteren zeigten Studien, dass eine perioperative Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom ohne Fernmetastasierung einen Vorteil im Gesamt- und progressionsfreien Überleben bietet [17]. Empfohlen wird sie im Stadium II-IV nach UICC. Ausgeschlossen sind Patienten im Stadium IV nach UICC mit M1-Situation. Für die Stadien < II nach UICC gibt es in der aktuellen Literatur keinen Beweis für einen Überlebensvorteil nach perioperativer Chemotherapie. Nach erfolgter Chemotherapie sollte nicht länger als 3 Wochen mit der Operation gewartet werden.

Platin-haltige Chemotherapeutika stellen den Standard bei der Chemotherapie des Magenkarzinoms dar. Eines der ersten Chemotherapie-Protokolle war das EAP-Schema (Etoposid, Adriamycin (Doxorubicin), Cisplatin). In der Studie von Cunningham et al wurde das bis dahin durch Phase-III-Studien am besten geprüfte ECF-Schema (Epirubicin 50mg/m²/Körperoberfläche, Cisplatin 60mg/m²/Körperoberfläche, 5-FU 200mg/m²/Körperoberfläche) verwendet. Im weiteren Verlauf ging die Entwicklung hin zum ECX-Schema (Epirubicin 50 mg/m²/Körperoberfläche, Cisplatin 60 mg/m²/Körperoberfläche, Capecitabin 1250 mg/m²/Körperoberfläche). Dieses Schema bot eine bessere Patiententoleranz und Praktikabilität, da 5-Fluorouracil nicht als

Dauerinfusion gegeben werden musste, sondern Capecitabin (orales 5-Fluorouracil) in oraler Form eingenommen werden konnte.

In einem weiteren Entwicklungsschritt ging man weg vom Cisplatin hin zum nebenwirkungsärmeren und besser verträglichen Oxaliplatin - EOX-Schema (Epirubicin 50 mg/m²/Körperoberfläche / Oxaliplatin 130 mg/m²/Körperoberfläche / Capecitabin 1250 mg/m²/Körperoberfläche). Aktuell gilt das FLOT-Schema (5-Fluorouracil 260 mg/m²/Körperoberfläche, Leukovorin 200 mg/m²/Körperoberfläche, Oxaliplatin 85 mg/m²/Körperoberfläche, Docetaxel 50 mg/m²/Körperoberfläche) als Standard und hat EOX abgelöst. Die Wiederholung dieses Schemas erfolgt bereits nach zwei Wochen.

Alternativ zu den platinhaltigen Chemotherapeutika bei absoluten Kontraindikationen kommt Irinotecan zur Anwendung.

Die Anwendung der Schemata ECF, ECX, EOX und FLOT erfolgt in jeweils drei prä- und drei postoperativen Zyklen mit Wiederholung der einzelnen Zyklen nach drei Wochen.

2.5.2 Adjuvante Chemotherapie

Der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie ist bis heute nicht endgültig geklärt. Die Leitlinie Onkologie (Stand 02/2012) empfiehlt eine präoperativ begonnene Chemotherapie postoperativ fortzuführen, sofern ein kurativer Behandlungsansatz weiter verfolgt wird. Nach ausgebliebener präoperativer Chemotherapie, R0-Resektion und M0-Situation kann eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden. Eine Meta-Analyse aus 17 Studien im westlichen Raum belegt einen Überlebensvorteil im Gesamtüberleben von 5.8% [71]. Es gilt die klare Empfehlung, eine perioperative Chemotherapie einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie vorzuziehen. Gründe hierfür sind ein größerer Vorteil im Gesamt- und progressionsfreiem Überleben und präoperativ bessere Verträglichkeit der Chemotherapie.

2.5.3 Palliative Chemotherapie

Eine palliative Chemotherapie kommt bei Patienten mit M1-Situation oder irresektablem Primärtumor zur Anwendung, vorausgesetzt es besteht ein ausreichender Allgemeinzustand.

Die systemische Chemotherapie liefert im Vergleich zu supportiven Maßnahmen (Best Supportive Care) signifikant längere Überlebenszeiten, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [33,75,63,89,27,42]. Eine Kombinationstherapie mit Chemotherapeutika bietet im Gegensatz zur Monotherapie nachgewiesen längere Überlebenszeiten bei moderater Zunahme der Nebenwirkungen [88].

Das ECF-Protokoll galt lange Zeit als Standardtherapie. Durch den Nachweis gleichwertiger Wirksamkeit oraler Fluoropyrimidine, wie Capecitabin im Vergleich mit intravenös angewendeten Fluoropyrimidinen, und der nebenwirkungsärmeren Platinhaltigen Substanz Oxaliplatin im Vergleich mit Cisplatin, bei ebenfalls mindestens gleicher Effektivität, ersetzte man das ECF-Schema durch das EOX-Schema [18]. Substanzen wie Irinotecan und Docetaxel eröffneten weitere Optionen. So konnte für eine Kombination aus Docetaxel, 5-FU und Cisplatin (DCF-Schema), im Vergleich mit einer Zweifachtherapie 5-FU und Cisplatin, signifikant bessere Ansprechraten, eine verbesserte 2-Jahresüberlebensrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben nachgewiesen werden [20]. Jedoch zeigte sich ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil für DCF. Daraufhin entwickelte man verbesserte Protokolle wie FLOT (Fluorouracil, Leukovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) [3].

HER-2-überexprimierende Tumoren werden zusätzlich mit einem humanisierten monoklonalen Antikörper behandelt. Bang et al konnten 2010 einen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen, kombiniert man das bestehende Chemotherapie-Schema mit Trastuzumab [6].

Tritt im Verlauf der Erkrankung ein Progress ein, so wird die Therapie auf eine second-line Therapie umgestellt. Mögliche second-line Regime sind verschiedene Kombinationsschemata oder eine Monotherapie mit dem VEGF-Rezeptor-AK Ramucirumab.

3 Ergebnisse

Der mittlere Nachuntersuchungszeitraum des Gesamtkollektivs betrug in der Gruppe mit erhaltener perioperativer Chemotherapie 48 Monate und in der Gruppe ohne perioperative Chemotherapie (alleinige OP) 40,9 Monate. Bis zum Abschluss der Datenerhebung im September 2017 sind bereits 80.2% des gesamten Patientenkollektivs verstorben. Der Datensatz ist also rechtszensiert. Alle Patienten sind bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung entweder verstorben oder hatten einen Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 60 Monaten, was bei einem aggressiven Karzinom wie dem Magenkarzinom mit einer Heilung gleichgesetzt werden kann.

Es erfolgte eine Analyse des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) des Gesamtkollektivs der beiden zu untersuchenden Patientengruppen (perioperative Chemotherapie vs. alleinige Operation). Des Weiteren wurde eine Untergruppe des Patientenkollektivs mit perioperativer Chemotherapie genauer studiert. Für jene Patienten, die per-Protocol alle sechs Zyklen der Chemotherapie erhalten haben, wurden OS und PFS im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger Operation berechnet. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der Gruppe perioperative Chemotherapie von $n=42$ auf $n=20$. Als Nebenaspekt dieser Arbeit wurden in der Gruppe perioperative Chemotherapie zwei Subgruppen in Bezug auf OS und PFS miteinander verglichen. Gruppe 1 (ChemAdjKom) enthält alle Patienten, die alle drei adjuvanten Chemotherapiezyklen erhalten haben. Gruppe 2 (ChemAdjInkom) beinhaltet alle Patienten, die keine oder eine reduzierte adjuvante Chemotherapie erhielten.

3.1 Verteilung nach Tumorstadium (UICC), Alter, Geschlecht, Tumor-Grading, Lokalisation, T- und N-Status

Im Gesamtkollektiv befinden sich 38.3% Frauen und 61.7% Männer. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug 67,1 (44-94) Jahre. Eine detaillierte Auflistung der Patienten nach Tumorstadium (UICC), Alter, Geschlecht, Tumor-Grading und Lokalisation des Primarius in den beiden Vergleichsgruppen erfolgt in Tabelle 11.

Variable	PC + OP (n=42)	alleinige OP (n=39)
Tumorstadium UICC	no. (%)	
II	7 (16,7)	17 (43,6)
IIIA	17 (40,5)	12 (30,8)
IIIB	5 (11,9)	1 (2,6)
IV	13 (31,0)	9 (23,1)
Alter bei ED	no. (%)	
< 60 J.	14 (33,3)	11 (28,2)
60-69 J.	10 (24,2)	11 (28,2)
> 70 J.	18 (42,4)	17 (43,6)
Median (J.)	66,3	67,9
Spannweite (J.)	47-83	44-94
Geschlecht	no. (%)	
Männlich	24 (57,1)	26 (66,7)
Weiblich	18 (42,9)	13 (33,3)
Tumor-Grading	no. (%)	
G1	0 (0)	0 (0)
G2	13 (31,0)	3 (3,7)
G3	28 (66,7)	36 (96,3)
Gx	1 (2,4)	0 (0)
Lokalisation	no. (%)	
Antrum	18 (42,9)	22 (56,4)
Corpus	20 (47,6)	14 (35,9)
AEG III	4 (9,5)	3 (7,7)

Tabelle 11: Verteilung nach Tumorstadium (UICC), Alter, Geschlecht, Tumor-Grading und Lokalisation

Der T- und N-Status der beiden Gruppen (perioperative Chemotherapie vs alleinige Operation) wurde mit dem Chi-Square-Test für Trend verglichen. Es zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter Trend hin zu einem niedrigeren N-Status in der Gruppe mit perioperativer Chemotherapie. Der N-Status ergab einen P-Wert von 0,005. Somit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied auf dem 1%-Niveau.

Vergleich man den T-Status der beiden Gruppen mit dem Chi-Square-Test, so konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

In der Gruppe perioperative Chemotherapie wurde bei zwei Patienten keine Gastrektomie aufgrund intraoperativ diagnostizierter M1-Situation durchgeführt. Aufgrund dessen ergibt sich eine abweichende Patientenzahl in der Angabe des T- und N-Status der perioperativen Chemotherapie Gruppe im Vergleich zum Gesamtkollektiv wie in Tabelle 12 aufgezeigt.

Variable	PC + OP (n=40)	alleinige OP (n=39)
Tumorausdehnung	no. (%)	
T1	3 (7,5)	0 (0)
T2	13 (32,5)	22 (56,4)
T3	14 (35,0)	14 (35,9)
T4	10 (25,0)	3 (7,7)
Lymphknotenstatus	no. (%)	
N0	17 (42,5)	3 (7,7)
N1	9 (22,5)	21 (53,8)
N2	6 (15,0)	8 (20,5)
N3	8 (20,0)	7 (17,9)

Tabelle 12: Verteilung nach Tumorausdehnung und Lymphknotenstatus

3.2 Gesamtüberleben (OS)

Es erfolgte ein Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) für das gesamte Patientenkollektiv und für das Patientenkollektiv, welches die perioperative Chemotherapie per-Protocol erhielt.

3.2.1 Patientenkollektiv - Gesamt

Das Patientenkollektiv, das eine perioperative Chemotherapie erhielt, hatte nach Diagnosestellung im Durchschnitt ein Gesamtüberleben (OS) von 48 + 38 (6-136) Monaten. Dem gegenüber steht ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 40,9 + 48,7 (1-181) Monaten des Patientenkollektivs mit alleiniger Operation.

Das 2-Jahres- und 5-Jahresüberleben in Prozent beträgt für die perioperative Chemotherapie-Gruppe 54,8% (95% Konfidenzintervall: 0,416 - 0,721) (2-Jahresüberleben) und 35,7% (95% Konfidenzintervall: 0,238 - 0,536) (5-Jahresüberleben). Im Vergleich dazu lag das 2-Jahres und 5-Jahresüberleben beim Patientenkollektiv mit alleiniger Operation bei 42,1% (95% Konfidenzintervall: 0,290 - 0,611) (2-Jahresüberleben) und 23,7% (95% Konfidenzintervall: 0,134 - 0,419) (5-Jahresüberleben).

Der statistische Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der beiden Patientenkollektive ergab $p=0,083$ und ist damit auf dem 10%-Niveau statistisch signifikant.

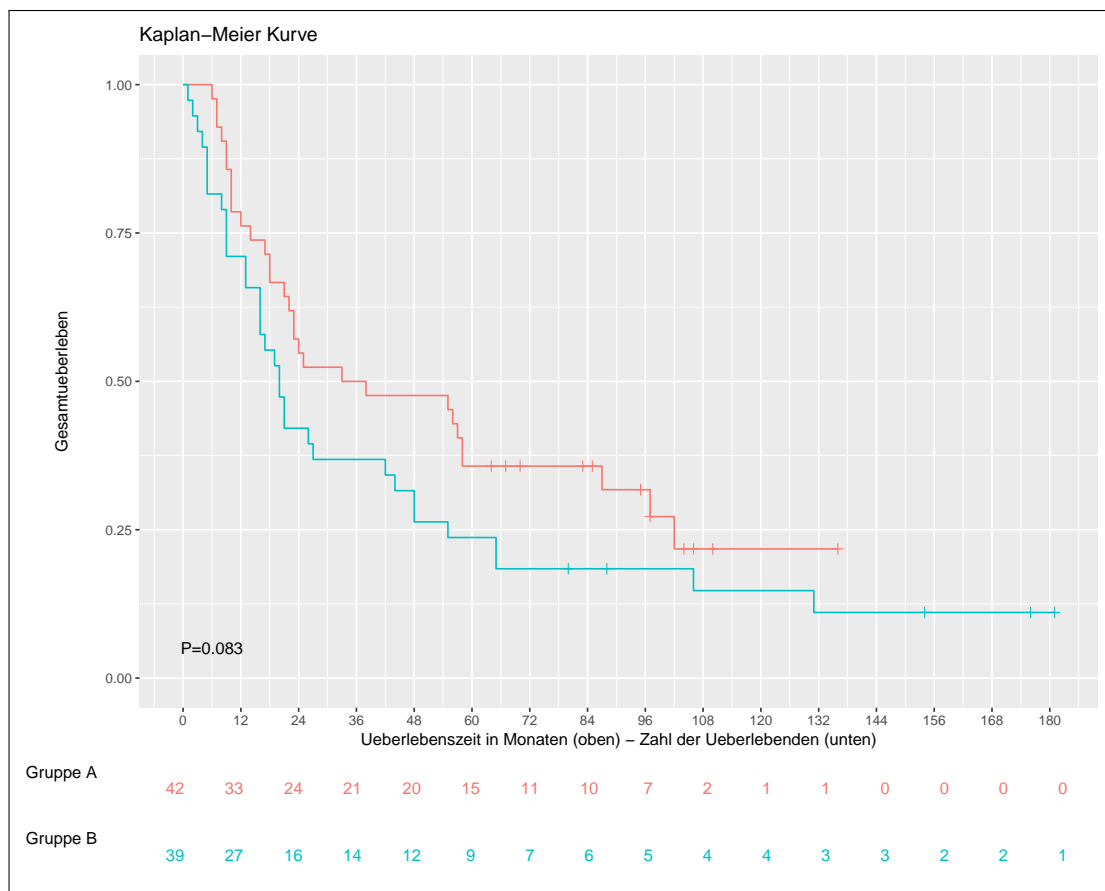


Abbildung 1: Gesamtüberleben GK (OS); Gruppe A: perioperative Chemotherapie / Gruppe B: alleinige OP

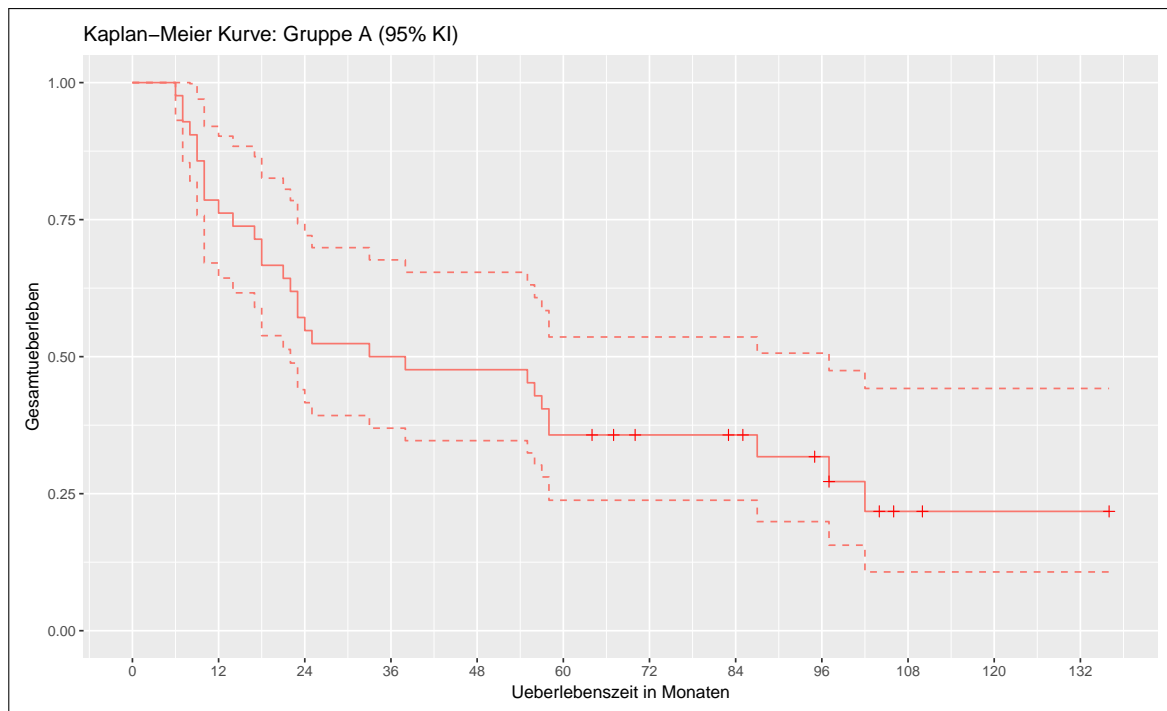


Abbildung 2: Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) GK mit perioperativer Chemotherapie

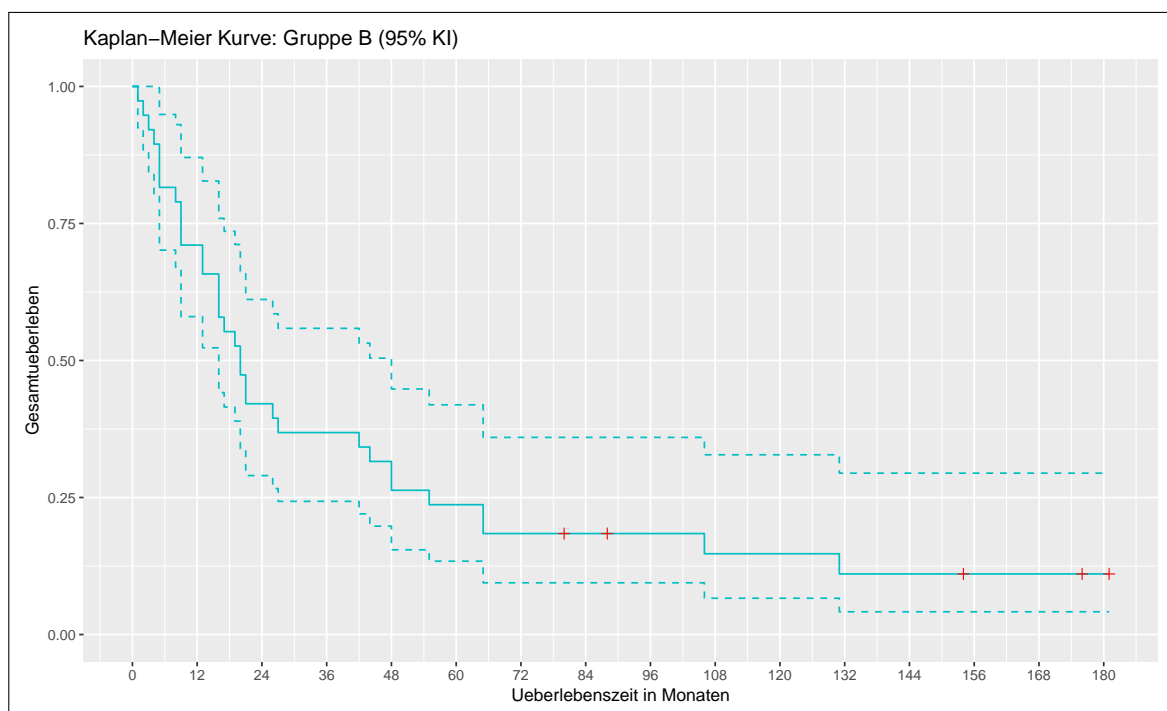


Abbildung 3: Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) Patientenkollektiv mit alleiniger Operation

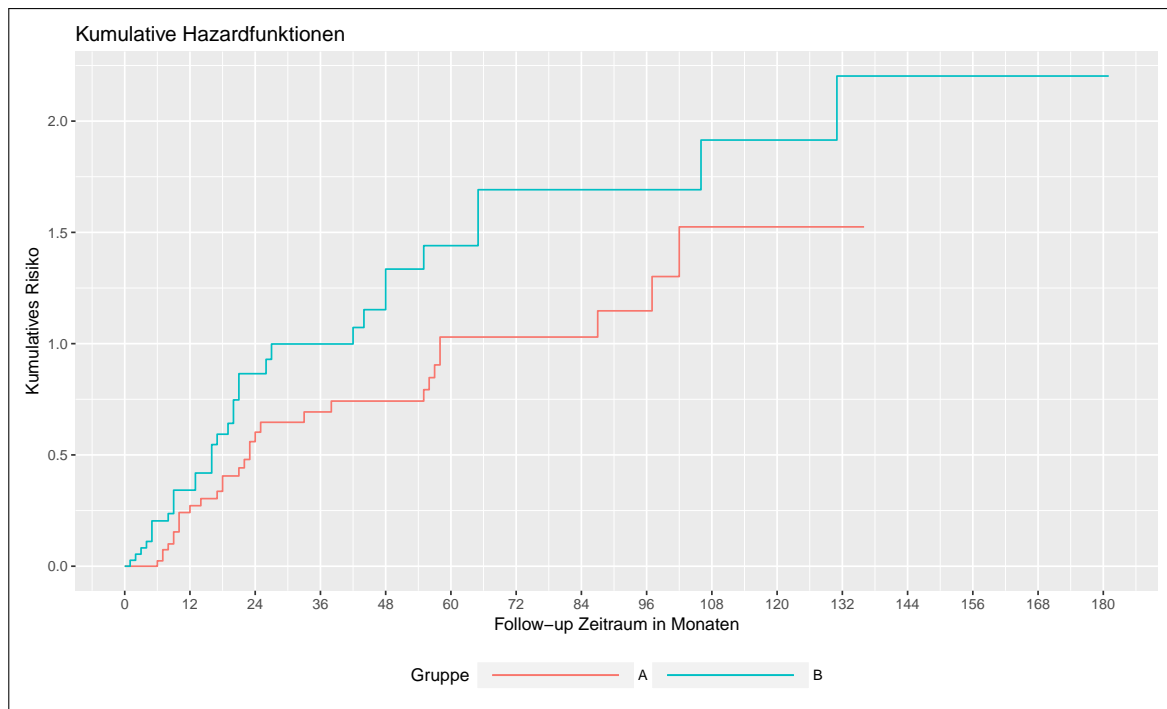


Abbildung 4: Kumulierte Hazardfunktion Gesamtüberleben (OS) GK; Gruppe A: perioperative Chemotherapie / Gruppe B: alleinige OP

3.2.2 Patientenkollektiv - Chemotherapie per-Protocol

Das Patientenkollektiv, das die gesamte Chemotherapie nach Protokoll erhielt, hatte nach Diagnosestellung im Durchschnitt ein Gesamtüberleben (OS) von $55,3 \pm 41,3$ (6-136) Monaten. Dem gegenüber steht ein durchschnittliches Gesamtüberleben von $40,9 \pm 48,7$ (1-181) Monaten des Patientenkollektivs mit alleiniger Operation.

Das 2-Jahres- und 5-Jahresüberleben in Prozent beträgt für die perioperative Chemotherapie-Gruppe 60% (95% Konfidenzintervall: 0,420 - 0,858) (2-Jahresüberleben) und 40% (95% Konfidenzintervall: 0,234 - 0,684) (5-Jahresüberleben).

Die Ergebnisse für das Patientenkollektiv mit alleiniger Operation zum Vergleich sind unter Abschnitt 3.2.1 einsehbar.

Der statistische Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der beiden Patientenkollektive ergab $p=0.05$ und ist damit auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant.

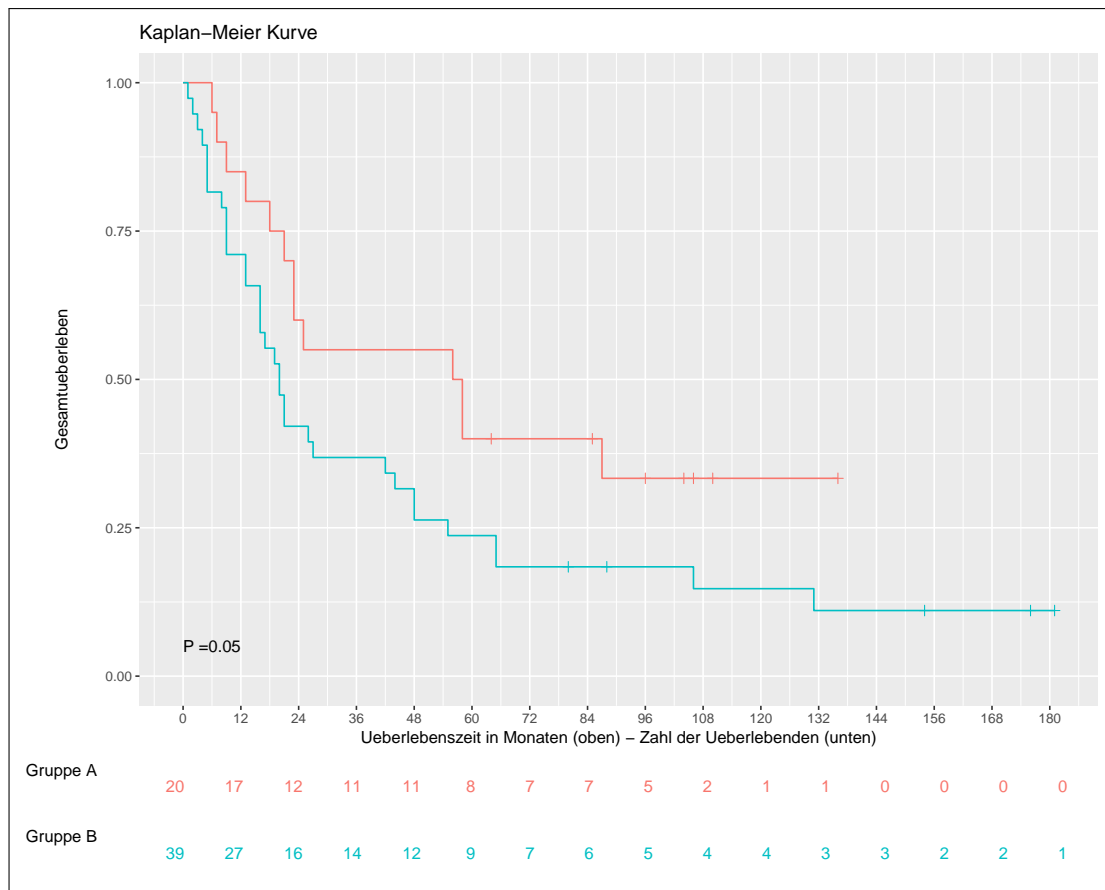


Abbildung 5: Gesamtüberleben (OS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol / Gruppe B: alleinige OP

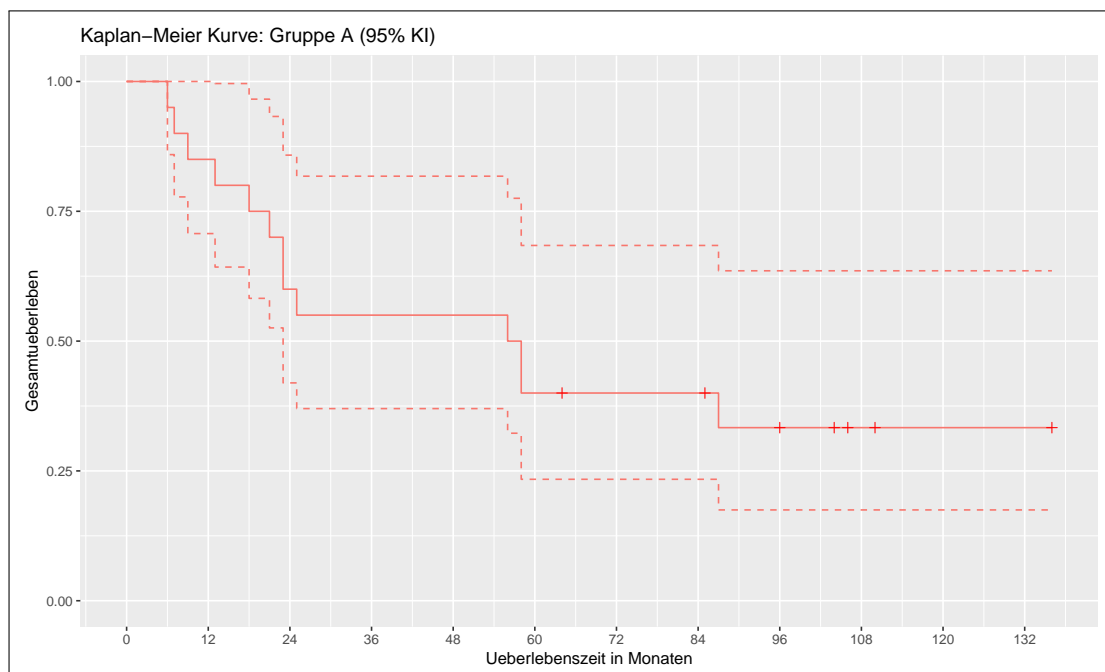


Abbildung 6: Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) GCPP

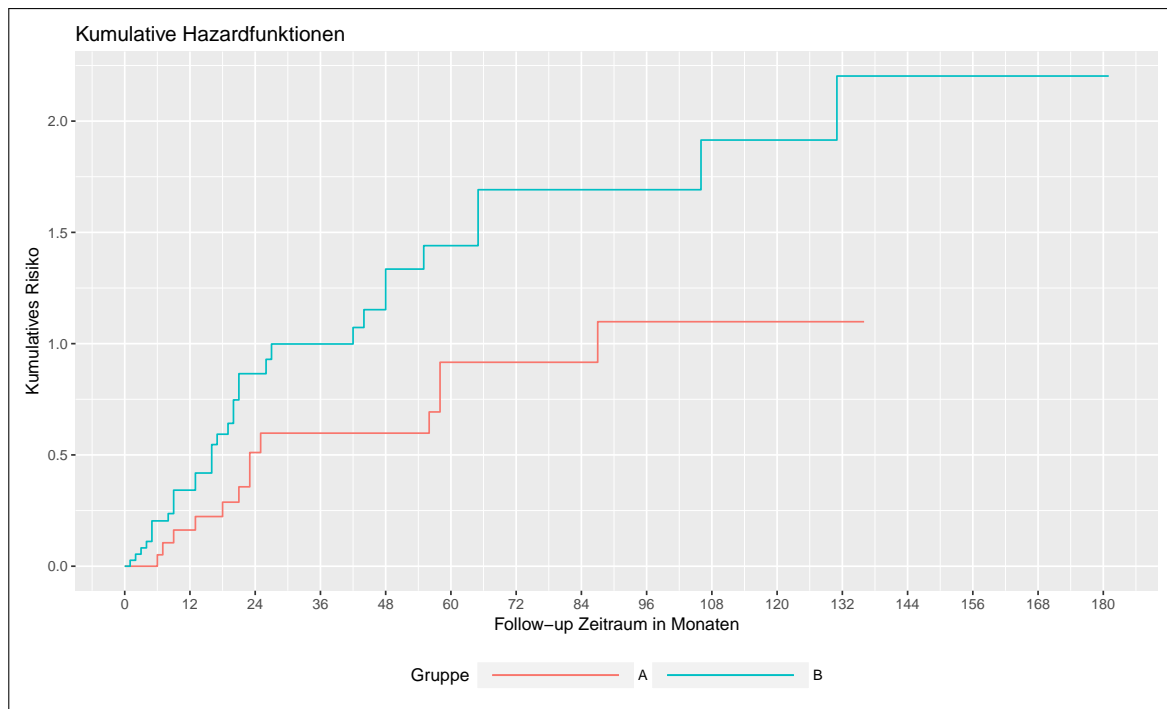


Abbildung 7: Kumulierte Hazardfunktion Gesamtüberleben (OS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol / Gruppe B: alleinige OP

3.3 Progressionsfreies Überleben

Es erfolgte ein Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) für das gesamte Patientenkollektiv und für das Patientenkollektiv, welches die gesamte Chemotherapie per-Protocol erhielt.

3.3.1 Patientenkollektiv - Gesamt

Die Gruppe der Patienten mit perioperativer Chemotherapie hatte im Durchschnitt ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 40,9 + 38 (3-136) Monaten. Das progressionsfreie Überleben des Patientenkollektivs mit alleiniger Operation beträgt 33,9 + 45,3 (1-181) Monate.

Die 2- und 5-Jahreswerte für progressionsfreies Überleben betragen in der Gruppe mit perioperativer Chemotherapie 54,8% (95% Konfidenzintervall: 0,412 - 0,728) (2-Jahreswert) und 40,8% (95% Konfidenzintervall, 0,278 - 0,600) (5-Jahreswert). Das

Patientenkollektiv mit alleiniger Operation erreichte 50,7% (95% Konfidenzintervall: 0,355 - 0,723) (2-Jahreswert) und 35,9% (95% Konfidenzintervall, 0,219 - 0,587) (5-Jahreswert).

Im statistischen Vergleich beider Gruppen ergab sich für progressionsfreies Überleben ein P-Wert von 0,538. Es konnte somit kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

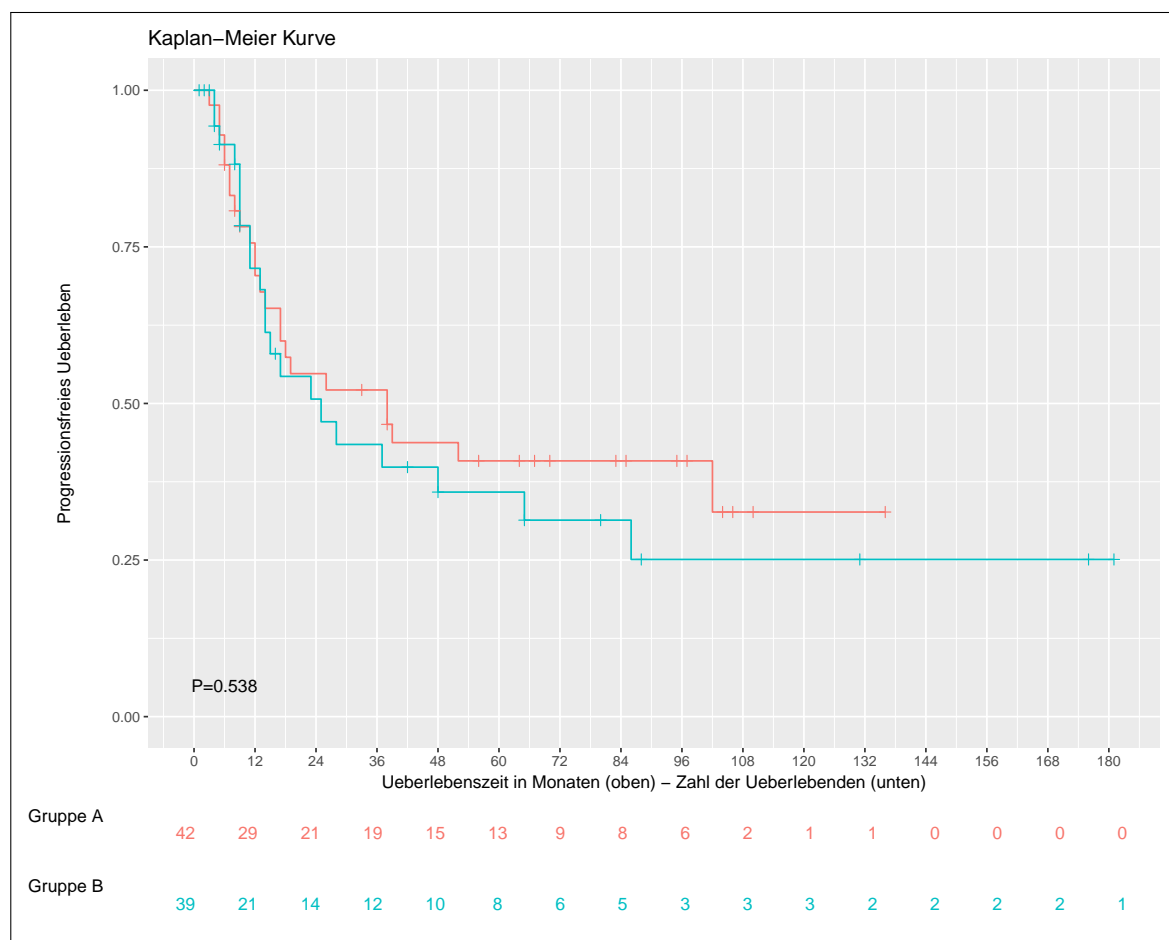


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben (PFS) GK; Gruppe A: perioperative Chemotherapie / Gruppe B: alleinige OP

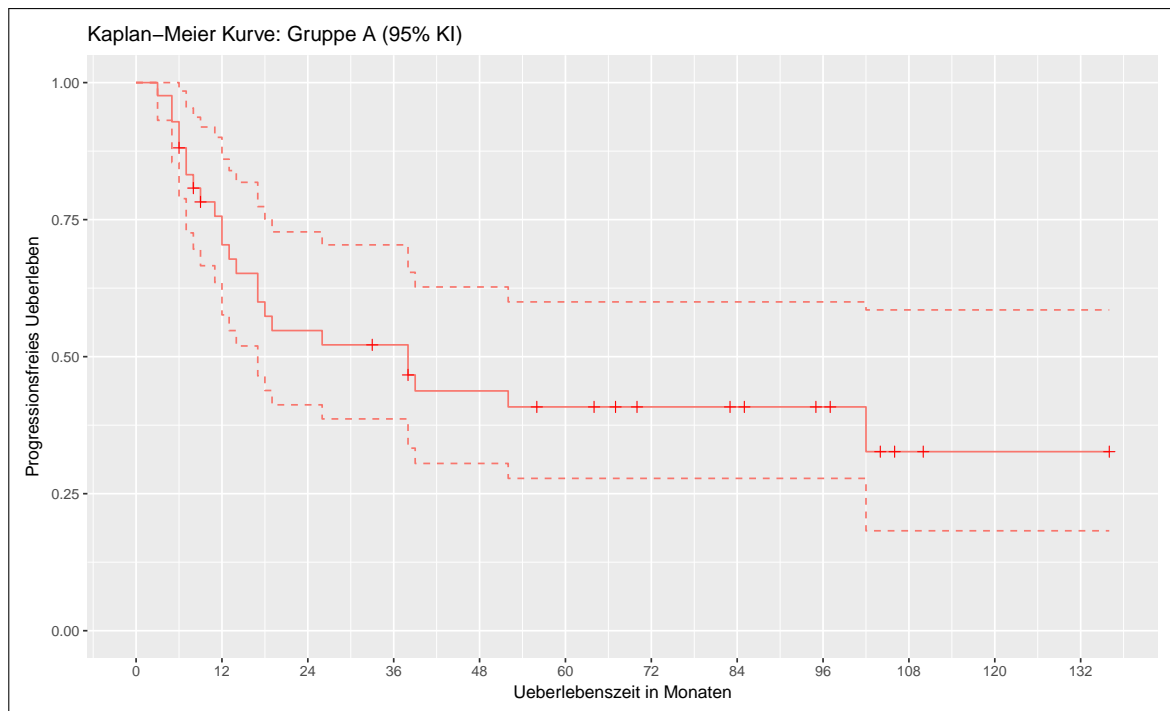


Abbildung 9: Konfidenzintervall (95%) progressionsfreies Überleben (PFS) GK mit perioperativer Chemotherapie

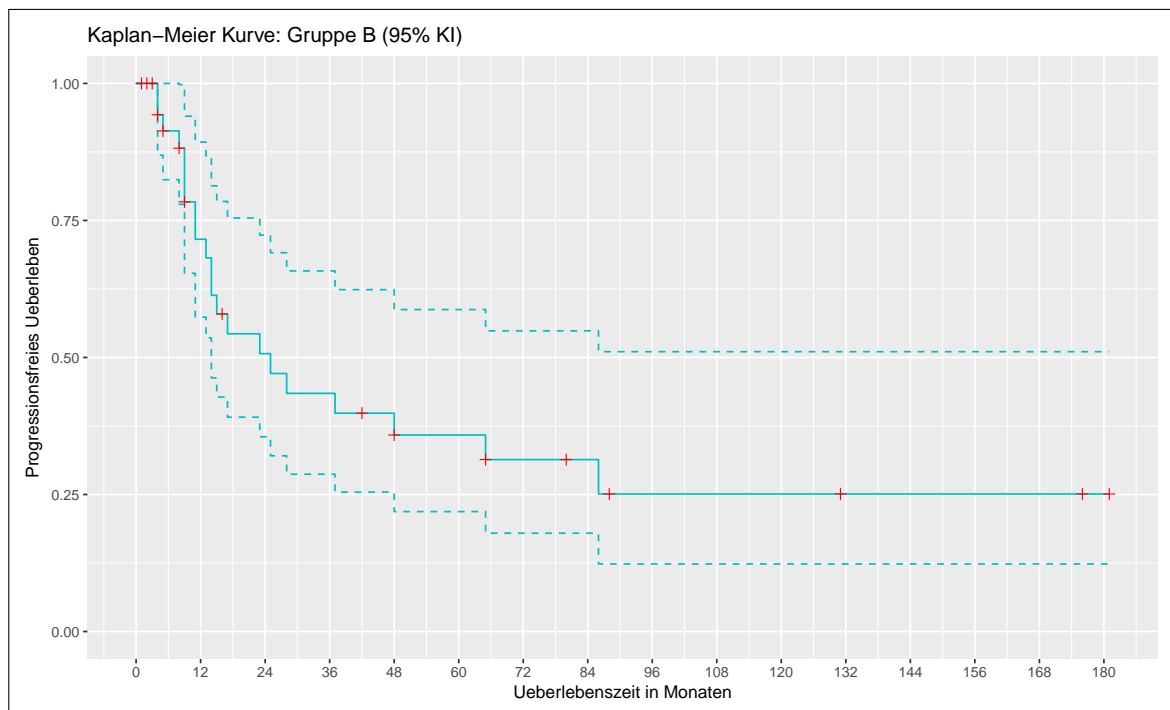


Abbildung 10: Konfidenzintervall (95%) progressionsfreies Überleben (PFS) Patientenkollektiv mit alleiniger Operation

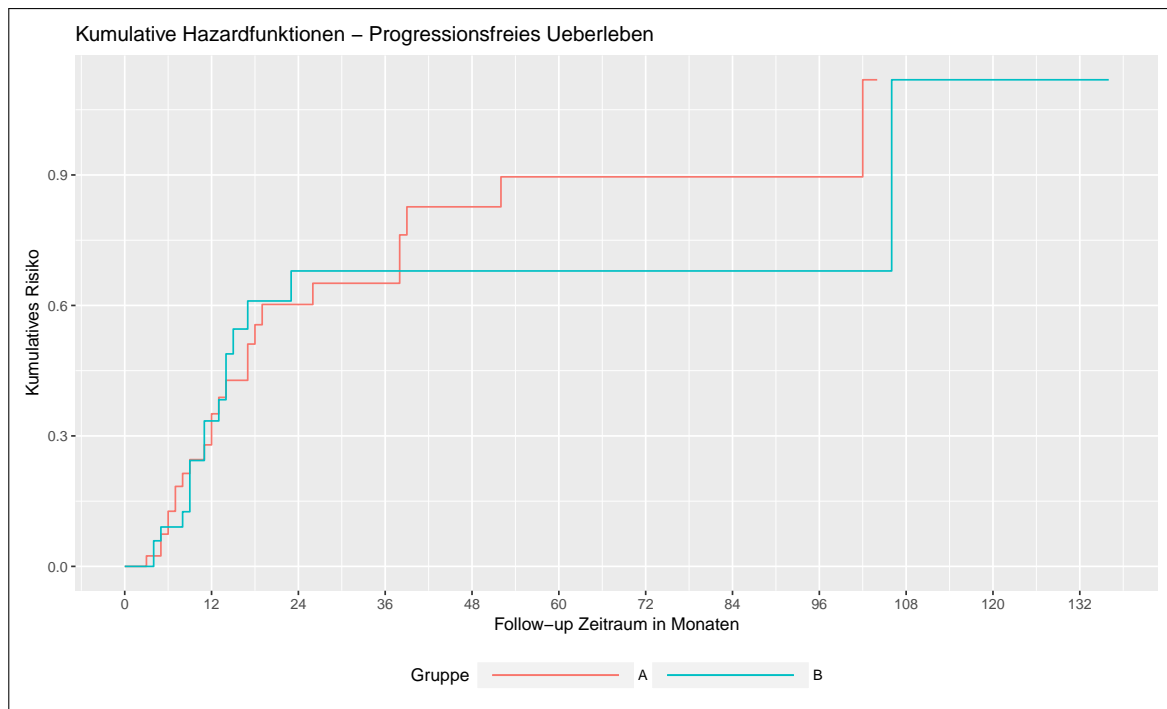


Abbildung 11: Kumulierte Hazardfunktion progressionsfreies Überleben (PFS) GK; Gruppe A: perioperative Chemotherapie / Gruppe B: alleinige OP

3.3.2 Patientenkollektiv - Chemotherapie per-Protocol

Das Patientenkollektiv, das die gesamte Chemotherapie nach Protokoll erhielt, hatte im Durchschnitt ein progressionsfreies Überleben (PFS) von $49,5 + 42,2$ (6-136) Monaten. Das progressionsfreie Überleben des Patientenkollektivs mit alleiniger Operation beträgt $33,9 + 45,3$ (1-181) Monate.

Die 2- und 5-Jahreswerte für progressionsfreies Überleben betragen in der Gruppe mit perioperativer Chemotherapie 61,3% (95% Konfidenzintervall: 0,425 - 0,885) (2-Jahreswert) und 44,6% (95% Konfidenzintervall: 0,266 - 0,746) (5-Jahreswert).

Die Ergebnisse für das Patientenkollektiv mit alleiniger Operation zum Vergleich sind unter Abschnitt 3.3.1 einsehbar.

Im statistischen Vergleich beider Gruppen ergab sich für progressionsfreies Überleben ein P-Wert von 0,198. Somit konnte auch in diesem Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

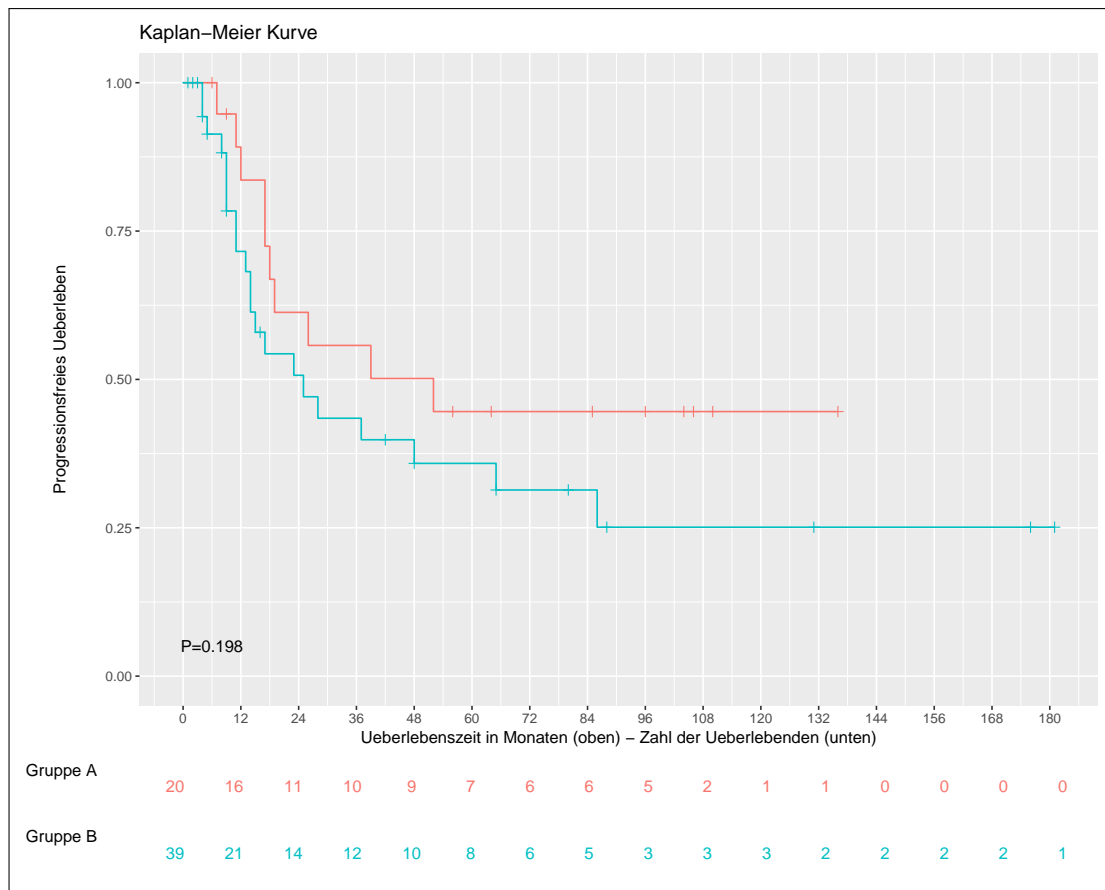


Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben (PFS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol / Gruppe B: alleinige OP

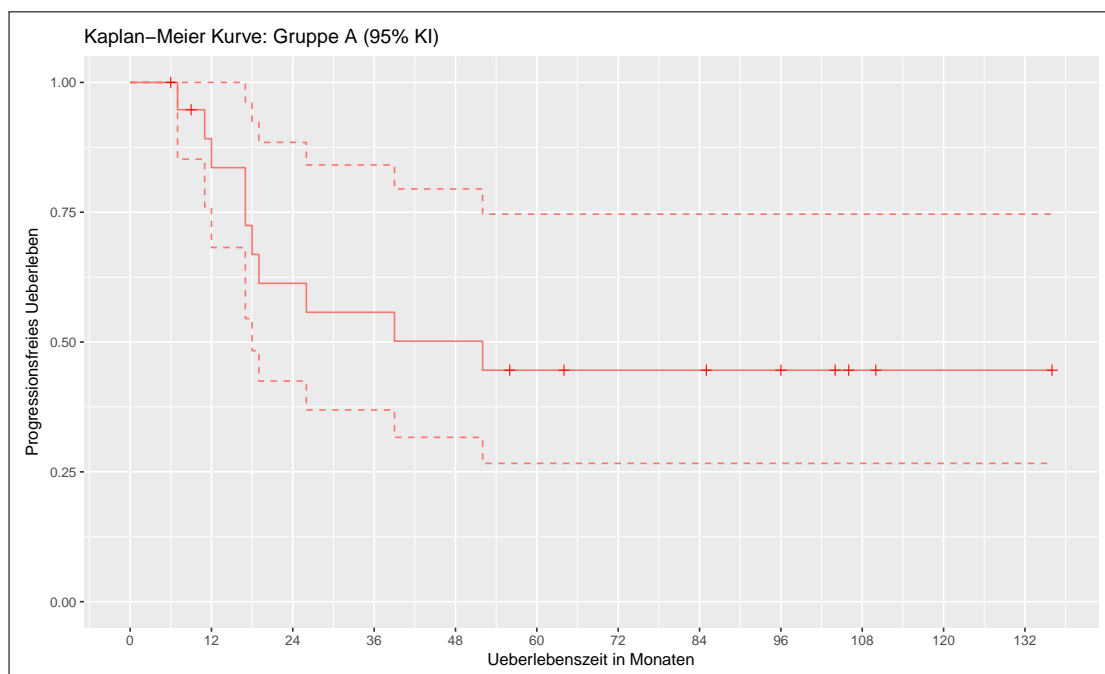


Abbildung 13: Konfidenzintervall (95%) progressionsfreies Überleben (PFS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol

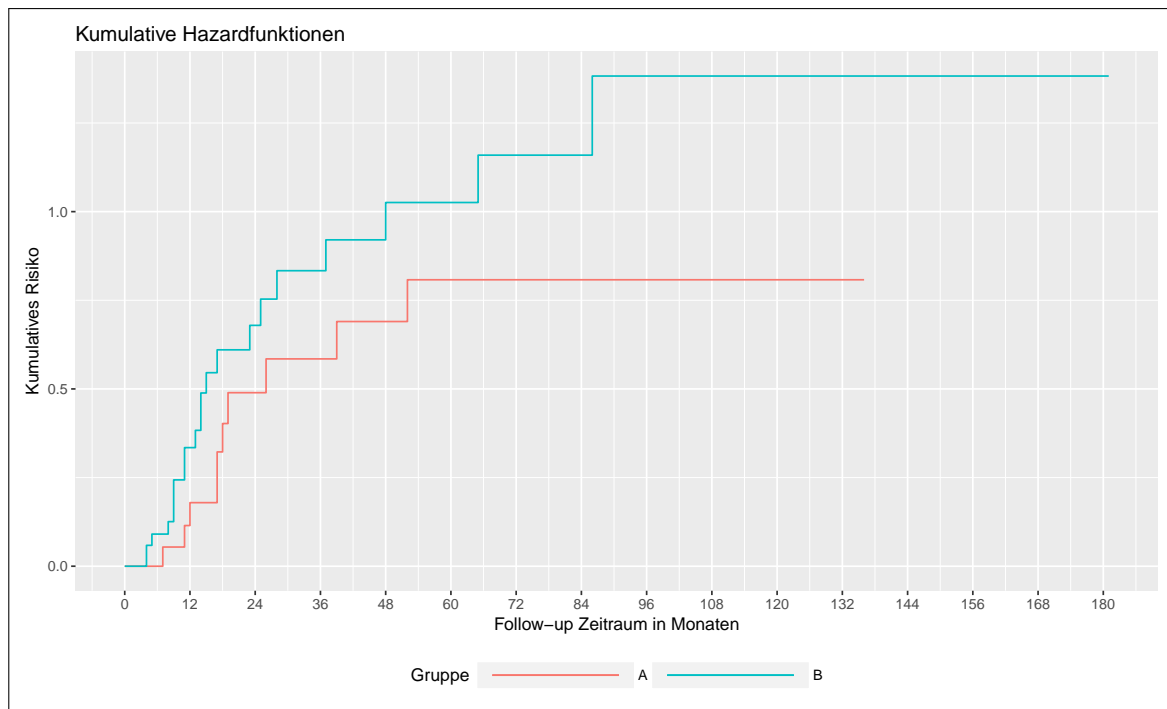


Abbildung 14: Kumulierte Hazardfunktion progressionsfreies Überleben (PFS) GCPP; Gruppe A: perioperative Chemotherapie per-Protocol / Gruppe B: alleinige OP

3.4 Subgruppenanalyse adjuvante Chemotherapie

Es erfolgte ebenfalls eine Subgruppenanalyse des Patientenkollektivs perioperative Chemotherapie. Hier wurde eine Unterteilung nach dem Kriterium vollständig erhaltene adjuvante Chemotherapie vorgenommen. Gruppe 1 (ChemAdjKom) beinhaltet alle Patienten die alle drei vorgesehenen adjuvanten Chemotherapiezyklen erhalten haben. Gruppe 2 (ChemAdjInkom) beinhaltet alle Patienten, bei denen keine oder eine reduzierte Anzahl der adjuvanten Chemotherapiezyklen durchgeführt wurden. Analysiert wurden die beiden Subgruppen auf Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). Die Gesamtzahl an Patienten der Gruppe perioperative Chemotherapie, die für eine adjuvante Chemotherapie in Frage kamen, war 40.

Gruppe 1 (n=20) hatte nach Diagnosestellung im Durchschnitt ein Gesamtüberleben (OS) von 55,3 + 41,3 (6-136) Monaten. Dem gegenüber steht ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 43,6 + 34,0 (1-181) Monaten der Gruppe 2 (n=20).

Das 2-Jahres- und 5-Jahresüberleben in Prozent beträgt für Gruppe 1 60% (95% Konfidenzintervall: 0,420 - 0,858) (2-Jahresüberleben) und 40% (95% Konfidenzintervall: 0,234 - 0,684) (5-Jahresüberleben). Im Vergleich dazu lag das 2-Jahres und 5-Jahresüberleben in Gruppe 2 bei 55% (95% Konfidenzintervall: 0,370 - 0,818) (2-Jahresüberleben) und 35% (95% Konfidenzintervall: 0,193 - 0,636) (5-Jahresüberleben).

Der statistische Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) der beiden Gruppen ergab $p=0,387$ und ist damit statistisch nicht signifikant.

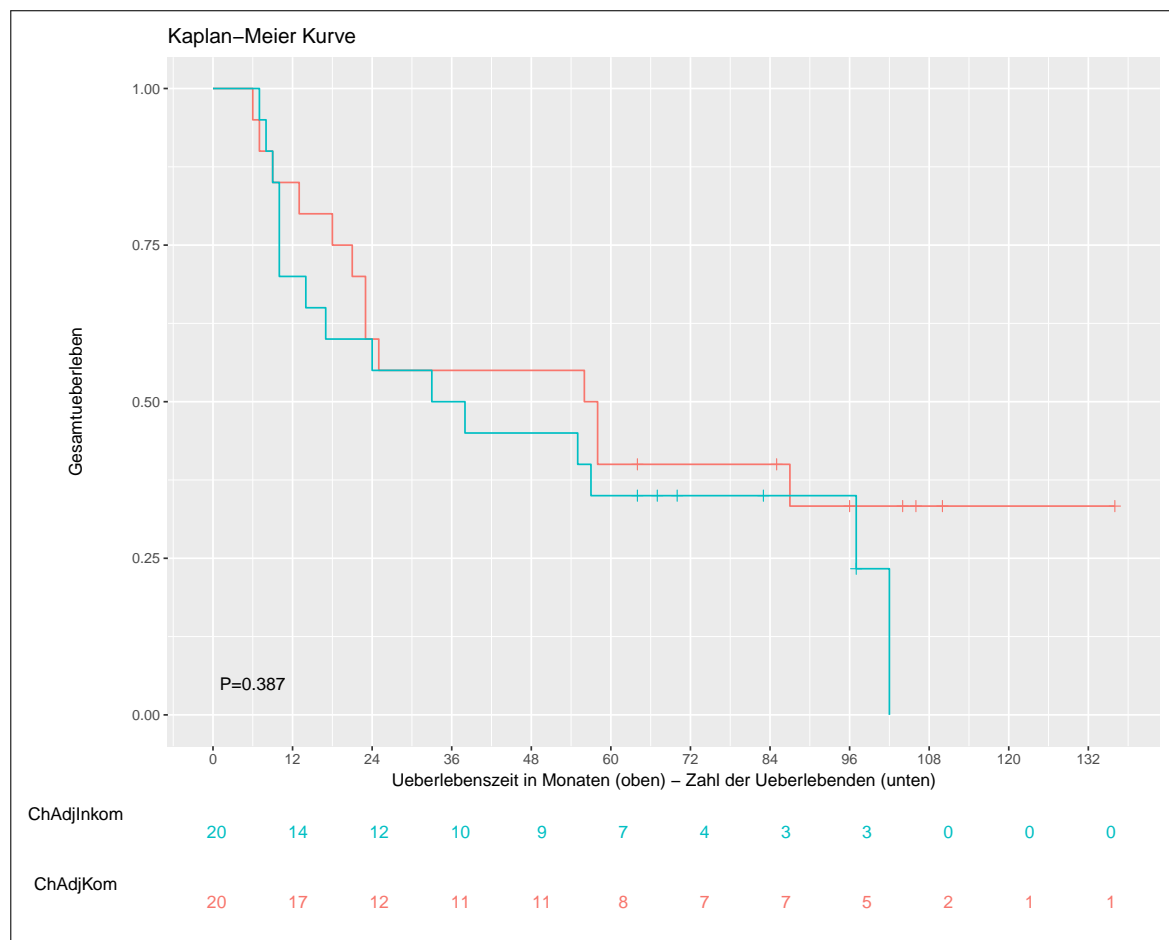


Abbildung 15: Gesamtüberleben (OS); Gruppe ChAdjInkom: unvollständig erhaltene adjuvante CT / Gruppe ChAdjKom: vollständig erhaltene adjuvante CT

Gruppe 1 hatte nach Diagnosestellung im Durchschnitt ein progressionsfreies Überleben von $49,5 + 42,2$ (6-136) Monaten. Das progressionsfreie Überleben in Gruppe 2 beträgt $36,0 + 32,9$ (1-181) Monate im Durchschnitt.

Der 2-Jahres- und 5-Jahreswert in Prozent für progressionsfreies Überleben beträgt für Gruppe 1 61,3% (95% Konfidenzintervall: 0,425 - 0,885) (2-Jahreswert) und 44,6%

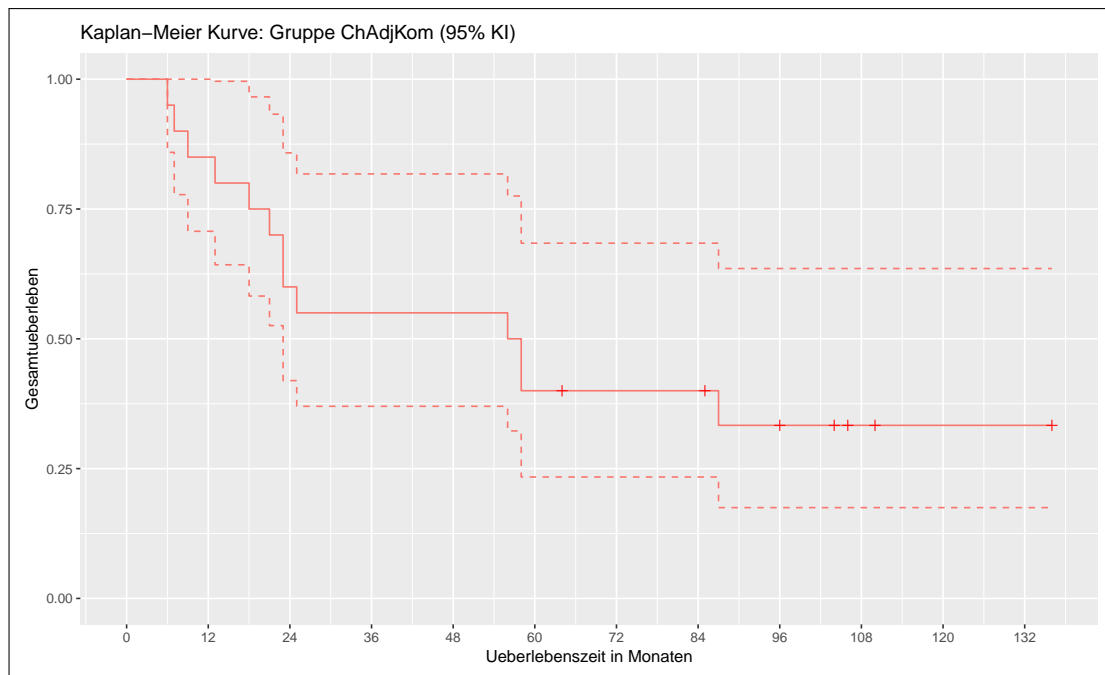


Abbildung 16: Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) Gruppe ChAdjKom

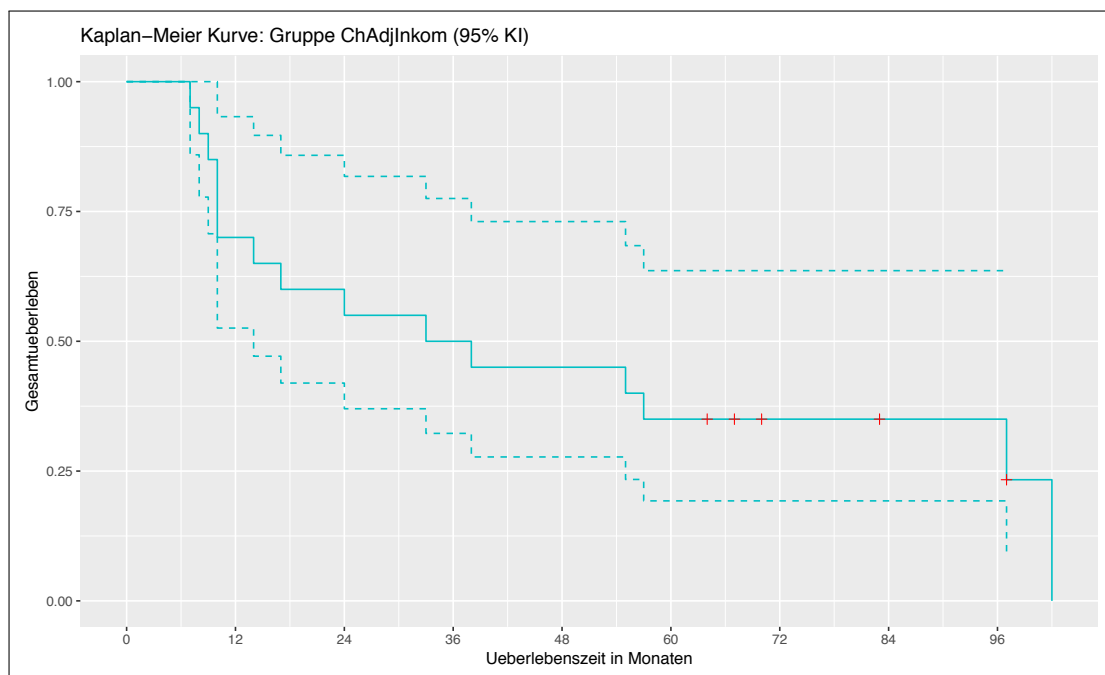


Abbildung 17: Konfidenzintervall (95%) Gesamtüberleben (OS) Gruppe ChAdjInkom

(95% Konfidenzintervall: 0,266 - 0,746) (5-Jahreswert). Im Vergleich dazu lag der 2-Jahres und 5-Jahreswert in Gruppe 2 bei 53,3% (95% Konfidenzintervall: 0,351 - 0,811) (2-Jahreswert) und 41,5% (95% Konfidenzintervall: 0,240 - 0,716) (5-Jahreswert).

Für das progressionsfreie Überleben ergab sich $p=0,3$. Damit ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

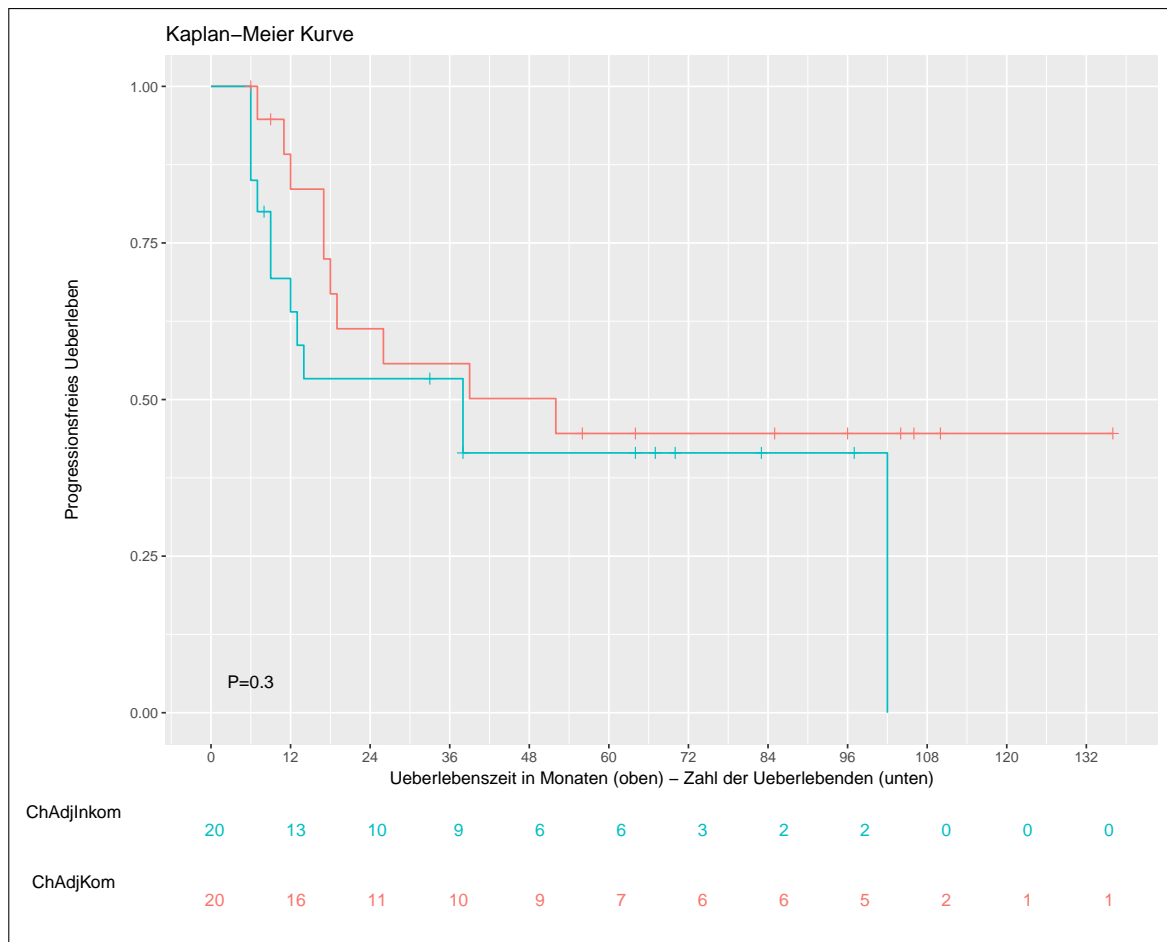


Abbildung 18: Progressionsfreies Überleben (PFS); Gruppe ChAdjInkom: unvollständig erhaltene adjuvante CT / Gruppe ChAdjKom: vollständig erhaltene adjuvante CT

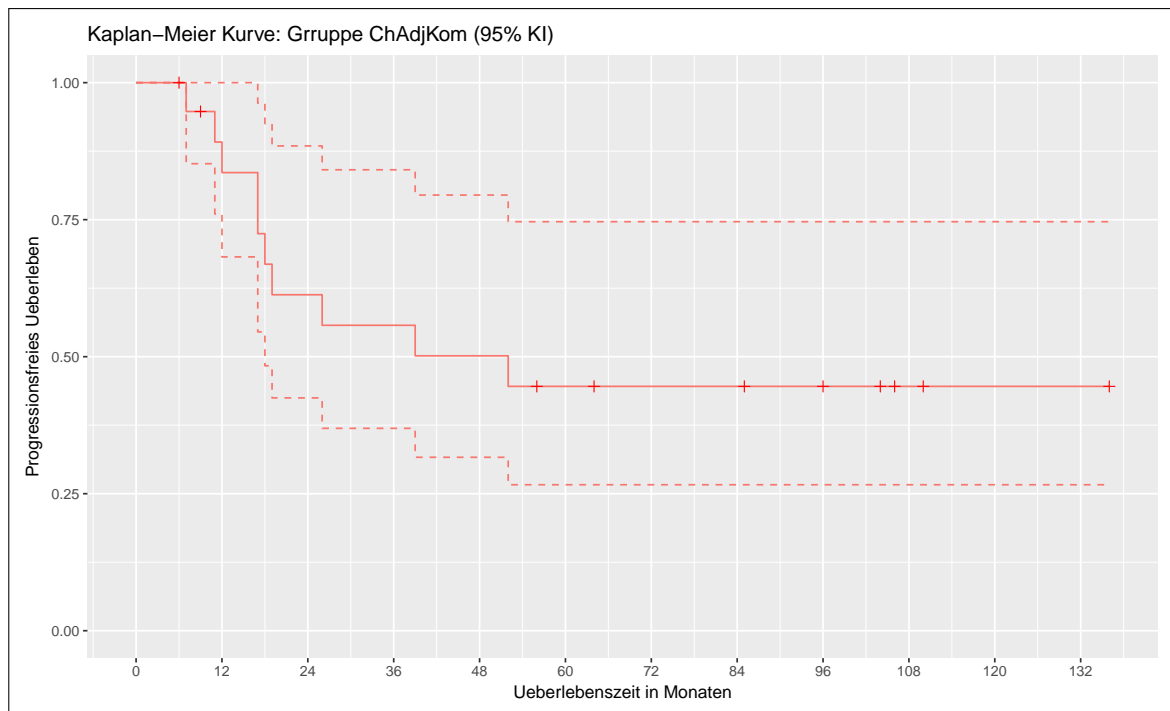


Abbildung 19: Konfidenzintervall (95%) progressionsfreies Überleben (PFS) Gruppe ChAdjKom

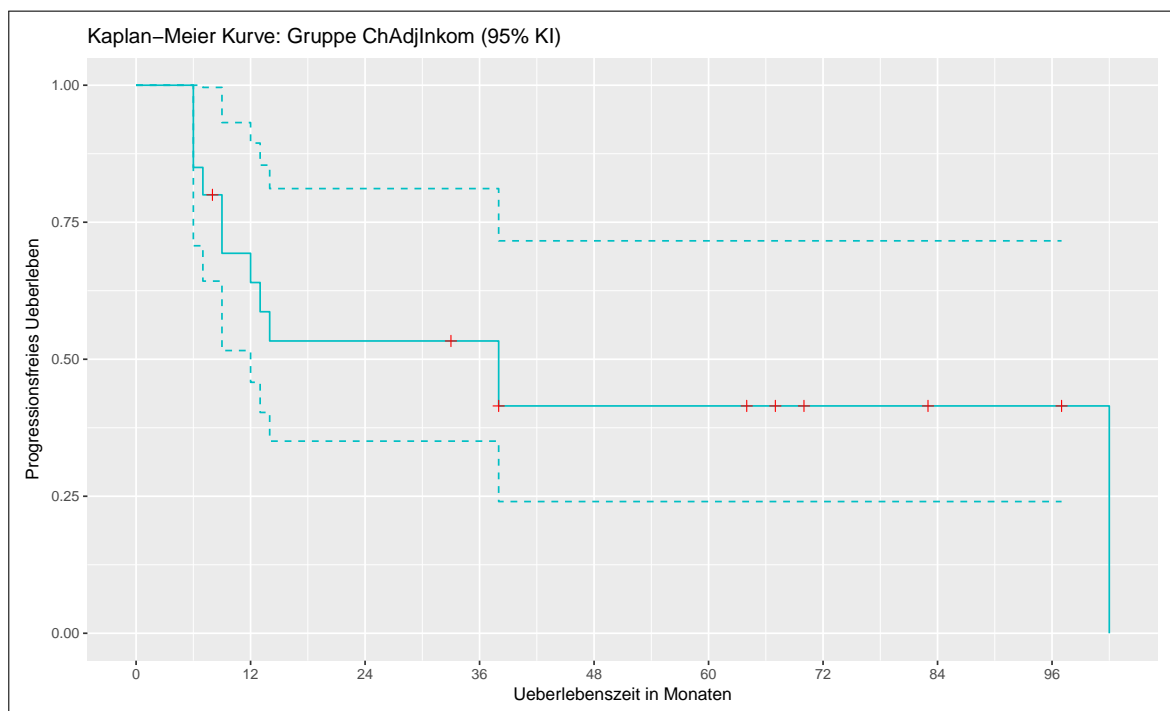


Abbildung 20: Konfidenzintervall (95%) Progressionsfreies Überleben (PFS) Gruppe ChAdjInkom

3.5 Einzeldaten der Patienten

Es wurde für die beiden Vergleichsgruppen je eine Tabelle mit detaillierten Patientendaten erstellt. Diese beinhalten für jeden einzelnen Patienten das Alter bei Erstdiagnose, Anzahl der Monate ab Erstdiagnose bis Tod (OS), Anzahl der Monate ab Erstdiagnose bis Erstauftreten eines Rezidivs (PFS), Anzahl der Zyklen und Art der präoperativen Chemotherapie, Anzahl der Zyklen und Art der adjuvanten Chemotherapie, das histologische Tumor-Grading, die Lokalisation des Primarius, den Resektionsgrad und das Tumorstadium nach UICC.

3.5.1 Patientenkollektiv mit perioperativer Chemotherapie

Bis auf drei Patienten erhielt das gesamte Patientenkollektiv dieser Gruppe alle drei geplanten präoperativen Chemotherapie-Zyklen. Patient SK erhielt bei schlechter Verträglichkeit und reduziertem Allgemeinzustand nur einen präoperativen Zyklus. Auf Wunsch des Patienten UH wurde die Chemotherapie bereits nach einem Zyklus beendet und die Operation durchgeführt. Bei Patient WH I wurde auf den dritten präoperativen Chemotherapie-Zyklus verzichtet, da bei den ersten beiden Zyklen jeweils als Komplikation eine Chemotherapie-induzierte Ileitis terminalis auftrat. Der Resektionsgrad konnte hier bei stark zerfallenem Gastrektomie-Präparat (Rx) nicht klar beurteilt werden.

Die adjuvante Chemotherapie konnte in vollem Umfang lediglich bei 20 Patienten durchgeführt werden. Die Patienten AM und KH I erhielten nach intraoperativ diagnostizierter Peritonealkarzinose im Anschluss eine palliative Chemotherapie. Auf eine Gastrektomie wurde hier bei M1-Situation verzichtet. Die Gründe für einen Verzicht oder eine Reduktion der adjuvanten Chemotherapie lag im postoperativ reduzierten Allgemeinzustand mit schlechter Verträglichkeit der Chemotherapie, Ablehnung der Patienten, postoperativen Komplikationen und Verschlechterung von Begleiterkrankungen. Alle relevanten Patientendaten der Gruppe mit Chemotherapie sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Initialen	Alter bei ED	OS	PFS	PräC	PostC	Grading	Lokalisation	Resektionsgrad	UICC
AM	58	18	3	3 EOX	-	G3	Corpus	-	IIIA
BG I	58	17	12	3 EOX	2 EOX	G3	Antrum	R0	IV
BG II	47	102	102	3 ECF	1 ECF	G3	Corpus	R0	II
BA	77	10	9	3 ECF	1 ECF	G3	Corpus	R0	II
BE	83	56	56	3 ECF	3 ECF	G3	AEG III	R0	II
BC	81	64	64	3 EOX	-	G3	Antrum	R0	IV
BP	70	24	14	3 EOX	2 EOX	G3	Antrum	R0	IIIB
BL	71	96	96	3 EOX	3 EOX	G2	Antrum	R0	IIIA
CE	65	25	18	3 FLOT	3 FLOT	G3	Corpus	R0	IV
EA	64	58	39	3 EOX	3 EOX	G2	Antrum	R0	IIIA
FA	69	64	64	3 EOX	3 FLOT	G2	Antrum	R0	IV
GG	68	33	33	3 ECF	-	G3	Corpus	R0	IIIA
HE	54	23	17	3 ECF	3 RCT	G2	Corpus	R0	IIIA
IO	51	18	12	3 ECF	3 ECF	G3	Corpus	R0	IV
KD I	71	14	13	3 EOX	-	G3	Corpus	R0	IIIA
KD II	59	106	106	3 EOX	3 EOX	G2	AEG III	R0	IIIA
KH I	64	12	6	3 ECF	-	G3	Antrum	-	IIIA
KH II	65	21	17	3 ECF	3 ECF	G3	Corpus	R0	IV
KV	72	110	110	3 EOX	3 EOX	G2	AEG III	R1	IIIA
KW	64	58	26	3 EOX	3 EOX	G2	Corpus	R0	IIIB
LM	55	55	38	3 EOX	1 ECX	G3	Antrum	R0	IIIA
MR	82	23	19	3 ECF	3 ECF	G3	Antrum	R0	IIIB
MA	72	10	6	3 EOX	-	G3	Antrum	R0	IV
NH	55	104	104	3 EOX	3 EOX	G3	Corpus	R0	II
PM	71	136	136	3 ECF	3 ECF	G3	Corpus	R0	IIIA
RJ	73	38	38	3 EOX	-	G2	Corpus	R0	IIIA
RA	78	67	67	3 FLOT	-	G2	Corpus	R0	IV
RI	54	83	83	3 EOX	1 EOX	G3	Corpus	R0	IV
RG	57	10	9	3 EOX	2 EOX	G3	Antrum	R0	IV
SA	57	6	6	3 EOX	3 EOX	Gx	Antrum	R0	IV
SD	70	13	11	3 EOX	3 EOX	G3	Antrum	R0	IIIA
SW	79	97	97	3 EOX	-	G2	Antrum	R0	II
SH	73	9	6	3 EOX	2 EOX	G3	Corpus	R0	IV
SK	77	8	8	1 EOX	-	G3	Antrum	R1	IIIA
TM	63	7	7	3 EOX	3 EOX	G3	Corpus	R0	IIIA
TE	72	9	9	3 EOX	3 EOX	G2	Corpus	R0	IIIB
UH	81	7	6	1 ECF	-	G3	Antrum	R0	IIIB
VK	57	70	70	3 EOX	-	G2	AEG III	R0	IIIA
WH I	66	97	7	2 EOX	-	G2	Corpus	Rx	II
WH II	57	85	85	3 EOX	3 EOX	G3	Antrum	R0	IV
WH III	66	87	52	3 ECF	3 ECF	G3	Corpus	R0	IIIA
WS	57	57	38	3 EOX	-	G3	Antrum	R0	II

Tabelle 13: Einzeldaten von Patienten mit perioperativer Chemotherapie

Initialen	Alter bei ED	OS	PFS	Grading	Lokalisation	Resktionsgrad	UICC
BH	74	6	6	G3	Antrum	R0	IIIA
BB	82	1	1	G3	Antrum	R0	II
BP	88	5	4	G3	Antrum	keine Angabe	IV
BG	53	17	5	G3	Corpus	R0	IIIA
EW	56	106	86	G3	Corpus	R0	II
EC	77	17	11	G3	Antrum	R0	II
ED	71	1	1	G3	Corpus	keine Angabe	II
EK	58	55	37	G3	Corpus	R0	IIIA
GH	63	9	9	G3	Antrum	R2	IIIA
GE	71	4	4	G2	Antrum	R0	II
GO	65	20	9	G3	Antrum	R0	IIIB
HS	69	13	9	G3	Corpus	R0	IV
HF	64	5	5	G2	Antrum	keine Angabe	IIIA
IK	77	42	42	G3	Antrum	R0	IIIA
JM	80	16	16	G3	Antrum	R1	IV
KL	84	3	3	G3	Corpus	R0	IV
KD	56	20	13	G3	Corpus	R0	IIIA
KE	81	21	14	G3	AEG III	keine Angabe	II
LH	79	80	80	G3	Antrum	R0	II
MM	94	9	9	G3	Antrum	R0	II
MA	68	65	65	G2	Antrum	R0	II
NM	51	154	48	G3	Antrum	R0	IIIA
NU	75	131	131	G3	Antrum	keine Angabe	IIIA
OM	67	27	23	G3	Antrum	R0	IIIA
OE	51	19	8	G3	Antrum	R0	IV
OJ	77	2	2	G3	Corpus	keine Angabe	IV
PV	44	48	28	G3	AEG III	R0	IIIA
PE	61	181	181	G3	AEG III	keine Angabe	II
PD	57	88	88	G3	Corpus	R0	II
SW I	68	16	14	G3	Corpus	R0	II
SW II	79	48	48	G3	Corpus	keine Angabe	II
SW III	58	9	4	G3	Antrum	R0	IV
SH	59	21	17	G3	Antrum	R0	IIIA
SD	67	44	25	G3	Antrum	keine Angabe	II
VW	74	8	8	G3	Corpus	R0	II
WH	70	16	14	G3	Corpus	R0	IV
WA	53	176	176	G3	Corpus	R0	II
WI	61	26	11	G3	Antrum	keine Angabe	IV
ZA	68	65	65	G3	Antrum	R0	II

Tabelle 14: Einzeldaten von Patienten ohne perioperative Chemotherapie

3.5.2 Patientenkollektiv mit alleiniger Operation

Die Art und Anzahl einer adjuvanten Chemotherapie wurde beim Patientenkollektiv mit alleiniger Operation nicht separat aufgeführt, da lediglich ein Patient (GH) eine adjuvante Radio-Chemotherapie aufgrund eines R2 Resektionsgrades erhielt. Bei 10 Patienten war im histologischen Befund der Resektionsgrad nicht beschrieben. Alle relevanten Patientendaten für diese Gruppe sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

4 Diskussion

Das Magenkarzinom stellt nach wie vor eine der häufigsten tumorbedingten Todesursachen dar. In der westlichen Welt ist in den letzten Jahrzehnten ein stetiger Rückgang des Magenkarzinoms, mit regionalen Unterschieden, zu verzeichnen. Im asiatischen Raum ist die Inzidenzrate mit 100 Fällen pro 100000 Einwohner am höchsten [66]. In Ländern mit sinkender Inzidenz wurde eine Veränderung der Lokalisation des Primarius beobachtet. Es ist ein Rückgang vom distalen hin zu proximalem Magenkarzinom und AEG-Tumoren mit aggressiverer Histologie zu verzeichnen [72]. Aufgrund des aggressiven Wachstums ergibt sich für diese Karzinome eine schlechtere Gesamtprognose [91,58,78,36,41].

Die radikale operative Tumoresektion (R0) stellt seit Jahrzehnten den Grundstein für einen kurativen Behandlungsansatz des Magenkarzinoms. Wilke et al konnten Ende der 80er Jahre erstmals eine Verbesserung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens nach perioperativer Chemotherapie bei irresektablen Karzinomen nachweisen und diesen Patienten damit eine Chance auf Heilung in Aussicht stellen. Voraussetzung war allerdings eine M0-Situation [93]. Auf dem Boden dieser Erkenntnisse und aufgrund der Tatsache, dass von Seiten der Chirurgie auch bei gesteigerter operativer Radikalität (D3-,D4-Lymphadenektomie) kein weiterer Benefit für die Patienten entstand, begannen Überlegungen eine perioperative Chemotherapie auch bei primär resektablen Karzinomen einzusetzen [60].

So gelang es Cunningham et al (2006) in der MAGIC-Studie mit über 500 Patienten einen signifikanten Vorteil im OS und PFS bei Patienten im Stadium UICC IB-IV M0 bei primär resektabler Situation nachzuweisen [17]. Folgestudien wie die von Ychou et al (2011) bestätigten Cunningham's Ergebnisse [95]. Aus dieser Erkenntnis ergab sich ein neues Forschungsgebiet, das sich mit der Optimierung perioperativer Chemotherapie-Schemata befasst. Das zur Studienzeit von Cunningham et al eingesetzte ECF-Protokoll wurde inzwischen durch EOX und im weiteren Verlauf durch FLOT abgelöst.

Eine weitere Möglichkeit das Behandlungsverfahren zu optimieren ist die Detektion der Non-Responder auf die perioperative Chemotherapie mittels PET wie es Ott et al

gelang [68,69]. Bisher konnte sich dieses Verfahren aufgrund mangelnder Verfügbarkeit einer PET jedoch nicht etablieren.

Weiterhin beschäftigte man sich mit der Frage, ob eine adjuvante Chemotherapie einen Vorteil in den primären Endpunkten OS und PFS bringt. Nach vielen Jahren Studienarbeit und Forschung gelang es 2010 in einer großen Meta-Analyse aus 17 einbezogenen Studien mit 3838 Patienten einen kleinen aber signifikanten Überlebensvorteil nach adjuvanter Chemotherapie auch in der westlichen Welt nachzuweisen [71]. Eine adjuvante Radiochemotherapie bietet nach der Arbeit von Kim et al einen signifikanten Vorteil in OS und PFS im Vergleich zu alleiniger Operation bei Patienten mit D2-Lymphadenektomie [43]. Es bleibt bis heute aber ungeklärt, ob nach statt gehabter präoperativer Chemotherapie ein Vorteil in den primären Endpunkten OS und PFS durch adjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Chemotherapie besteht. Zudem muss davon ausgegangen werden, dass postoperativ applizierte Radiatio zusätzliche Komplikationen im Heilungsprozess herbeiführt.

Zum aktuellen Zeitpunkt gilt in der Entwicklung der kurativen Behandlungsstrategie des Magenkarzinoms zu klären, ob nach erfolgter präoperativer Chemotherapie die postoperative Chemotherapie einen Vorteil bietet, oder ob gänzlich auf sie verzichtet werden sollte.

Vor dem Hintergrund dieser Entwicklungsschritte prüften wir in unserer Arbeit, ob sich die Ergebnisse von Cunningham et al aus dem Jahr 2006 unter Real-Life-Bedingungen bestätigen.

4.1 Vergleich der Patientenkollektive mit Cunningham et al 2006

Die Anzahl der teilnehmenden Patienten dieser Studie weicht deutlich von der Cunningham's (2006) ab. Die präsentierte Arbeit basiert auf 81 teilnehmenden Patienten. Cunningham schloss 503 Patienten ein. Grund hierfür ist, dass Cunningham im Gegensatz zu uns (Single-Center-Studie) eine Multi-Center-Studie durchführte. Das bot die Möglichkeit auf einen weitaus größeren Patientenpool zurückzugreifen. Die prozentuale Verteilung der Patienten in den zu vergleichenden Gruppen (perioperative

Chemotherapie vs. alleinige Operation) ist in beiden Arbeiten ca. 50:50.

Einen Unterschied zeigt das mittlere Erkrankungsalter. Während die Patienten bei Cunningham et al (2006) in beiden Gruppen ein mittleres Alter von 62 Jahren aufwiesen, sind die Patienten in unserer Arbeit unter Real-Life-Bedingungen bei Erstdiagnose etwas älter. Die Gruppe mit perioperativer Chemotherapie war im Mittel 66,3, die Patientengruppe mit alleiniger Operation 67,9 Jahre alt. Eine mögliche Ursache für diese Differenz mag sein, dass Cunningham et al Patienten mit oben beschriebenen Gesundheitseinschränkungen ausschließt. Ältere Patienten leiden natürlich häufiger an chronischen Grunderkrankungen wie Nieren- oder Herzinsuffizienz. In unserer Arbeit wurde in dieser Hinsicht nicht selektiert.

Die Geschlechterverteilung ist mit 61,7% Männern und 38,3% Frauen annähernd mit den Daten des RKI 2012 (Robert-Koch-Institut) vergleichbar. Hier war die Verteilung 2012 bei 15640 Neuerkrankungen 58,7% Männer und 41,3% Frauen. Cunningham et al hatten 2006 mit 78,7% einen deutlich größeren Männeranteil.

In die präsentierte Arbeit schlossen wir ausschließlich Patienten mit Magenkarzinom und AEG Typ III ein. Wir führten auf in welchem anatomischen Teil des Magens der Primarius auftrat. Cunningham schloss 2006 zusätzlich zum Magenkarzinom alle AEG Tumore sowie Karzinome des distalen Ösophagus ein. Eine detailliertere Beschreibung der Lokalisation des Primarius im Magen wie sie in unserer Arbeit erfolgte fand nicht statt. Dies macht einen Vergleich der beiden Arbeiten in diesem Bereich nicht möglich.

Ein wichtiger Unterschied der beiden Arbeiten besteht im Einschluss der Tumorstadien. Während unsere Arbeit alle Patienten der Stadien UICC II-IV M0 einschließt, wurden bei Cunningham et al auch Patienten im Stadium UICC IB (T2 N0) eingeschlossen. Betrachtet man unter diesem Aspekt das Gesamtkollektiv, kann bei Einschluss von Patienten mit niedrigerem Tumorstadium zwangsläufig mit einem besseren Ergebnis gerechnet werden.

4.2 Gesamtüberleben (OS)

Cunningham et al zeigten 2006, dass nach perioperativer Chemotherapie bei kurativ resektablem Adenokarzinom des Magens ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben verglichen mit alleiniger Operation besteht [17].

Das 2-Jahresüberleben betrug in der Gruppe mit alleiniger Operation 41%, und in der perioperativen Chemotherapie-Gruppe 50%. Es konnte damit um 9% gesteigert werden. Das 5-Jahresüberleben konnte von 23% (alleinige Operation) auf 36,3% (perioperative Chemotherapie) gesteigert werden ($p=0,009$) und erreichte damit eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 13,3%. Auch Ychou et al konnten mit einem etwas einfacheren Chemotherapie-Schema (Cislatin/5-FU) in prä- und postoperativer Anwendung (jeweils 2-3 Zyklen) einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zu Gunsten der perioperativen Chemotherapie nachweisen [95]. Das 5-Jahresüberleben betrug in dieser Arbeit 38% in der perioperativen Chemotherapie-Gruppe und 24% in der Gruppe mit alleiniger Operation ($p=0,02$) (Verbesserung des Gesamtüberlebens von 14%). Anzumerken ist, dass das Patientenkollektiv in der Arbeit von Ychou et al, bestehend aus 224 Patienten, in 64% der Fälle ein Karzinom am ösophagogastralen Übergang hatte. Diese Subgruppe der gastrointestinalen Karzinome geht grundsätzlich mit einer schlechteren Prognose als das klassische Adenokarzinom des Magens einher.

Von Hauptinteresse in dieser Arbeit war, ob sich die Ergebnisse von Cunningham et al zur perioperativen Chemotherapie auch außerhalb von Studienbedingungen bestätigen. In unserem Patientenkollektiv ($n=81$) erreichte die perioperative Chemotherapie-Gruppe ein 2-Jahresüberleben von 54,8% und ein 5-Jahresüberleben von 35,7%. Die Gruppe mit alleiniger Operation hatte ein 2-Jahresüberleben von 42,1% und ein 5-Jahresüberleben von 23,7% ($p=0,83$). Demzufolge wurde durch perioperative Chemotherapie eine Verbesserung im 2-Jahresüberleben von 12,7% und im 5-Jahresüberleben von 12% erreicht. Es liegt bei diesen Ergebnissen eine statistische Signifikanz auf dem 10%-Niveau vor. Die Ergebnisse im 5-Jahresüberleben sind absolut vergleichbar mit den Ergebnissen von Cunningham et al (2006) und Ychou et al (2011). Im 2-Jahresüberleben zeigt sich in unserer Arbeit ein etwas größerer Benefit als bei Cunningham et al. Schließt

man in unserem Patientenkollektiv die Patienten aus, die die Chemotherapie nicht in vollem Umfang von sechs Zyklen erhalten haben (per-Protocol) und berechnet erneut die statistische Signifikanz für das Gesamtüberleben, so zeigt sich eine Verbesserung von 17,9% im 2-Jahresüberleben und 16,3% im 5-Jahresüberleben. Die Berechnung erreichte einen P-Wert von 0,05 und ist auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant. Eine mögliche Erklärung, weshalb nicht deutlich niedrigere P-Werte, vergleichbar mit Cunningham's Arbeit, erreicht wurden, ist die Tatsache, dass es sich bei dieser Arbeit um eine Single-Center-Studie mit entsprechend kleinem Patientenkollektiv handelt.

Es lässt sich festhalten, dass die perioperative Chemotherapie einen eindeutigen Vorteil im Gesamtüberleben auch unter Real-Life-Bedingungen bietet.

4.3 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Cunningham et al zeigte neben signifikanter Verbesserung im Gesamtüberleben ebenfalls einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben nach perioperativer Chemotherapie [17]. Die Hazard ratio für Progress lag in der perioperativen Chemotherapie-Gruppe bei 0,66 ($p < 0.001$). 2- und 5-Jahreswerte zum progressionsfreien Überleben lassen sich aus der Arbeit von Cunningham et al nicht entnehmen.

In unserer Arbeit konnte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch perioperative Chemotherapie des Gesamtkollektivs um 4,1% (2-Jahreswert), beziehungsweise 4,9% (5-Jahreswert) nachgewiesen werden. Eine statistische Signifikanz ergab sich dabei allerdings nicht ($p = 0,538$). Zwar stieg durch den Vergleich des Patientenkollektivs Chemotherapie per-Protocol mit alleiniger Operation der 2-Jahreswert auf 10,6% und der 5-Jahreswert auf 8,7%, eine statistische Signifikanz wird bei einem P-Wert von 0,198 jedoch nicht erreicht. Ein Grund hierfür mag sein, dass Patienten vor allem aus der Gruppe alleinige Operation mit großer Mehrheit aus den Jahren 2000 bis 2006 eingeschlossen wurden. Zu dieser Zeit erfolgte eine engmaschige onkologische Nachbetreuung noch nicht in dem Umfang wie in den nachfolgenden Jahren ab 2006, so dass eine Progression hier nicht zeitnah erfasst werden konnte.

4.4 Resektionsgrad

In der Arbeit von Cunningham et al wurde eine R0-Resektionsrate von 79% in der perioperativen Chemotherapie Gruppe im Vergleich zu 69% in der Gruppe mit alleiniger Operation erreicht. Das Patientenkollektiv unserer Arbeit zeigte eine R0-Resektionsrate von 95% in der perioperativen Chemotherapie Gruppe. Eine zuverlässige Aussage über die R0-Resektionsrate in der Gruppe mit alleiniger Operation lässt sich nicht treffen. Dokumentiert sind 69,2% R0-Resektionen.

Bei ca. 25% des Patientenkollektivs mit alleiniger Operation wurden hierzu in den Histologie-Berichten keine Angaben gemacht. Es ist davon auszugehen, dass sich hinter den Patienten mit fehlenden Angaben weitere R1- und R2-Resektionsraten verbergen und damit die R0-Resektionsrate in der Gruppe mit alleiniger Operation deutlich geringer ist als in der Gruppe mit perioperativer Chemotherapie. Einen definitiven Nachweis bleiben wir an dieser Stelle jedoch schuldig.

Vergleicht man nun die R0-Resektionsrate der perioperativen Chemotherapie-Gruppe aus der Arbeit von Cunningham et al (2006) (79%) mit der R0-Resektionsrate aus unserer Arbeit (95%), zeigt sich ein deutlicher Vorteil zu Gunsten unserer Arbeit. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass in der hier präsentierten Arbeit 92,9% des Patientenkollektivs die präoperative Chemotherapie nach Protokoll (drei Zyklen) erhalten haben. In der Arbeit von Cunningham et al waren es 86%. Des Weiteren wurden besser verträgliche Chemotherapie-Schemata beim Patientenkollektiv dieser Arbeit eingesetzt.

4.5 Postoperative Chemotherapie nach applizierter präoperativer Chemotherapie

Den Nachweis seiner Daseinsberechtigung durch Verbesserung des Gesamt- und progressionsfreien Überleben erhielt die adjuvante Chemotherapie erst nach großen Meta-Analysen durch Janunger et al und Paoletti et al [38,71]. Nach den Ergebnissen von Cunningham et al (2006) war jedoch klar, dass die perioperative Chemotherapie den

Goldstandard darstellt. Aufgrund des verhältnismäßig geringen Überlebensvorteils von 5,8% im Gesamtüberleben nach alleiniger adjuvanter Chemotherapie stellt sich heute die Frage, ob nach applizierter präoperativer Chemotherapie eine postoperativ folgende Chemotherapie überhaupt einen Vorteil bietet. Auf der Basis dieser Fragestellung führten wir in unserem Patientenkollektiv eine Subgruppenanalyse in der Gruppe mit perioperativer Chemotherapie durch. Wir unterteilten nach dem Aspekt vollzählig erhaltene adjuvante Chemotherapie (drei Zyklen) (Gruppe 1) (n=20) und reduzierte oder ausgebliebene adjuvante Chemotherapie (Gruppe 2) (n=20). Für uns stellte sich die Frage, ob hier ein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen im Gesamt- und / oder progressionsfreien Überleben besteht.

Das 5-Jahresüberleben betrug in Gruppe 1 40% und in Gruppe 2 35% bei fehlender statistischer Signifikanz ($p=0,387$). Der 5-Jahreswert für progressionsfreies Überleben betrug in Gruppe 1 44,6% und Gruppe 2 41,5%. Eine statistische Signifikanz konnte in dieser Berechnung ebenfalls nicht nachgewiesen werden ($p=0,3$). Die Kaplan-Meier-Kurven dieser beiden Berechnungen überschneiden sich in ihrem Verlauf mehrfach, was ebenfalls dafür spricht, dass hier kein signifikanter Unterschied zu bestehen scheint. Wohlwissend, dass es sich bei dieser Analyse um eine geringe Teilnehmerzahl mit entsprechend begrenzter Aussagekraft handelt, kann diese Auswertung einen Vorteil der postoperativ angewandten Chemotherapie nach applizierter präoperativer Chemotherapie im Gesamt- und progressionsfreien Überleben nicht nachweisen. Dennoch stellt die perioperative Chemotherapie, also prä- und postoperativ, applizierte Chemotherapie momentan den Goldstandard dar.

Der nächste Schritt in der Optimierung kurativer Therapieansätze in der Behandlung des Adenokarzinom des Magens muss es sein im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie zu klären, ob eine postoperative Chemotherapie nach verabreichter präoperativer Chemotherapie einen Überlebensvorteil bietet.

4.6 Downstaging durch perioperative Chemotherapie

Durch Verfahren wie eine systemische Chemotherapie oder Bestrahlung kann präoperativ eine Reduktion der Tumormasse und damit ein Downstaging erreicht werden. Cunningham et al verglichen mit dem Chi-Square Test für Trend den T- und N-Status der beiden Patientenkollektive. Er konnte einen hochsignifikanten Trend hin zu niedrigeren T- und N-Status im Patientenkollektiv mit perioperativer Chemotherapie im Vergleich zum Kollektiv mit alleiniger Operation nachweisen [17]. Für den T-Status wurde ein P-Wert von 0,002 erreicht. Der N-Status erzielte einen P-Wert von 0,01.

Im Bereich des N-Status zeigte unser Patientenkollektiv im Chi-Square-Test für Trend einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der perioperativen Chemotherapie Gruppe und erreichte einen P-Wert von 0,005. Der Vergleich des T-Status ergab keinen signifikanten Unterschied. Grund hierfür mag die geringe Patientenzahl im Vergleich mit Cunningham's Arbeit sein.

5 Schlussfolgerung

Als in den 90er Jahren durch gesteigerte chirurgische Radikalität keine weiteren Vorteile für die Patienten erreicht werden konnten, mussten andere Therapieoptionen erforscht werden. Mit dem Wissen, dass durch perioperative Chemotherapie ein “downstaging” bei irresektablen Magenkarzinomen erreicht werden kann und damit die Möglichkeit eine R0-resektable Situation zu schaffen, wurden perioperative Chemotherapien auch bei primär resektablen Karzinomen angewandt. Das Ergebnis war beeindruckend. Es konnte eine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von 23% (alleinige Operation) auf 36,3% (perioperative Chemotherapie) und damit um 13.3% erreicht werden [17]. Diese Zahlen konnten wir in unserer Arbeit auch unter Real-Life-Bedingungen bestätigen. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben unter Real-Life-Bedingungen stieg von 23,7% (alleinige Operation) auf 35,7% (perioperative Chemotherapie) und damit um 12%. Damit wurde in den letzten Jahren ein weiterer entscheidender Schritt in der Therapie des Magenkarzinoms gemacht.

Für die Zukunft gibt es aktuell zwei Ansatzpunkte für die Optimierung der Therapie des kurativ behandelbaren Magenkarzinoms.

Zum Einen sprechen knapp 30% der Patienten nicht auf die verabreichte Chemotherapie an. Dieses Patientenkollektiv muss frühzeitig in der Therapie detektiert, und direkt der operativen Sanierung oder einer anderen systemischen Chemotherapie zugeführt werden, um einen weiteren Progress des Tumorleidens zu verhindern. Erste Möglichkeiten zeigten Ott et al auf, die Non-Responder mittels PET-CT detektierten [68,69].

Zum Anderen muss in weiterführenden Studien ermittelt werden, ob die adjuvant angewandte Chemotherapie nach applizierter präoperativer Chemotherapie einen Vorteil im Gesamt- und / oder progressionsfreien Überleben bietet, oder ob grundsätzlich lediglich eine präoperative Chemotherapie verabreicht werden sollte.

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adjuvante Chemotherapie
EAP	Etoposid / Adriamycin (Doxorubicin) / Cisplatin
ECF	Epirubicin / Cisplatin / 5-Fluorouracil
ED	Erstdiagnose
EOX	Epirubicin / Oxaliplatin / Xeloda (Capecitabine)
FLOT	5-Fluorouracil / Folinsäure / Oxaliplatin / Docetaxel
GCPP	Gesamte Chemotherapie per-Protocol
GK	Gesamtkollektiv
MacDo	MacDonald
PC	Perioperative Chemotherapie
PostC	Postoperative Chemotherapie
PräC	Präoperative Chemotherapie
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PP	per-Protocol
OP	Operation
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)

Literaturverzeichnis

1. Allal AS. Preoperative radiochemotherapy in gastric cancer: another ongoing shift from adjuvant to neoadjuvant? *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3870.
2. Adachi Y, Shiraishi N, Kitano S. Modern treatment of early gastric cancer: Review of the Japanese experience. *Dig Surg*. 2002;19(5):333-339.
3. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1882-1887.
4. Anderson ID, MacIntyre IM. Symptomatic outcome following resection of gastric cancer. *Surg Oncol*. 1995;4(1):35-40.
5. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*. 2001;85(11):1700-1705.
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
7. Bonenkamp JJ, Songun I, Welvaart K, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345(8952):745-748.
8. Bouché O, Ychou M, Burtin P, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol*. 2005;16(9):1488-1497.
9. Brennan MF. Lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:956-958.

10. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol.* 2004;159(3):252-258.
11. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet.* 1999;36(12):873-880.
12. Cascinu S, Labianca R, Alessandrini P, et al. Intensive weekly chemotherapy for advanced gastric cancer using fluorouracil, cisplatin, epi-doxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim: A report from the Italian group for the study of digestive tract cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(11):3313-3319.
13. Cascinu S, Labianca R, Barone C, et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(8):601-607.
14. Cascinu S, Scartozzi M LR et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluotouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the study of Digestive Tract. *Br J Cancer.* 2004;90(8):1521-1525.
15. Chen M-J, Wu D-C, Ko Y-C, et al. Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(7):1250-1257.
16. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735-6740.
17. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
18. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36-46.

19. Cuschieri a, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999;79(9-10):1522-1530.
20. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-4997.
21. Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL, et al. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. *Int J Cancer*. 2001;93(1):148-152.
22. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 1999;35(7):1059-1064.
23. Ekström AM, Held M, Hansson LE, et al. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001;121(4):784-791.
24. Ekström AM, Serafini M, Nyrén O, et al. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*. 2000;87(1):133-140.
25. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402.
26. Engel LS, Chow W-H, Vaughan TL, et al. Population Attributable Risks of Esophageal and Gastric Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2003;95(18):1404-1413.
27. Findlay M, Cunningham D, Norman A, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol*. 1994;5(7):609-616.

28. Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C, et al. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer*. 2008;123(6):1429-1432.
29. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*. 2009;151(2):121-128.
30. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9636):392-397.
31. Gallardo-Rincón D, Oñate-Ocaña LF, Calderillo-Ruiz G. Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: A phase II study. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(1):45-50.
32. Gao Y, Hu N, Han X, et al. Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China. *BMC Cancer*. 2009;9(1):269
33. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 1997;8(2):163-168.
34. Hemminki K, Jiang Y. Familial and second esophageal cancers: A nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer*. 2002;98(1):106-109.
35. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: Problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg*. 1995;19(2):184-190.
36. Hochwald SN, Kim S, Klimstra DS, et al. Analysis of 154 actual five-year survivors of gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 1999;4(5):520-525.
37. Hornik D, Hermanek P GF. The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. *Scand J Gastroenterol*. 1987;(22):69-71.

38. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg*. 2002;168(11):597-608.
39. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700-713.
40. Keighley M. Gastrointestinal cancers in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:7-30.
41. Kim DY, Joo JK, Park YK, et al. Predictors of long-term survival in node-positive gastric carcinoma patients with curative resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(2):131-134.
42. Kim R, Nishimoto N, Inoue H, et al. An analysis of the therapeutic efficacy of protracted infusion of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer. *J Infect Chemother*. 2000;6(4):222-228.
43. Kim S, Lim D, Lee J, et al. An Observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1279-1285.
44. Klautke G, Foitzik T, Ludwig K, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(11):695-700.
45. Kodama M, Tur EG, Shiozawa N KK. Clinicopathological features of multiple primary gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. 1996;(62):57-61.
46. Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, et al. Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):579-583.
47. Kwon HC, Kim MC, Kim KH, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. *Asia Pac*

J Clin Oncol. 2010;6(4):278-285.

48. Lagergren J, Ye W, Lindgren A, et al. Heredity and risk of cancer of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(7):757-760.
49. Lerner A, Gonin R, Steele GD, et al. Etoposide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1992;10(4):536-540.
50. Lindblad M, Rodríguez LAG, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* 2005;16(3):285-294.
51. Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(9):797-805.
52. Lundegardh G, Adami HO, Helmick C, et al. Risk of cancer following partial gastrectomy for benign ulcer disease. *Br J Surg.* 1994;81(8):1164-1167.
53. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-730.
54. Macintyre IM, O'Brien F. Death from malignant disease after surgery for duodenal ulcer. *Gut.* 1994;35(4):451-454.
55. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, et al. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: A state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(9):2100-2115.
56. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials. *Ann Oncol.* 2000;11:837-843.

57. de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: Established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;70(3):183-194.
58. Maruyama M, Takeshita K, Endo M, et al. Clinicopathological study of gastric carcinoma in high- and low-mortality countries: Comparison between Japan and the United States. *Gastric Cancer*. 1998;(1):64-70.
59. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:1055-1062.
60. McCulloch P, Niita ME, Kazi H G-RJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg*. 2005;(92):5-13.
61. Menges M, Schmidt C, Lindemann W, et al. Low toxic neoadjuvant cisplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in locally advanced gastric cancer yields high R-0 resection rate. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003;129(7):423-429.
62. Munoz N, Plummer M, Vivas J, et al. A case-control study of gastric cancer in Venezuela. *Int J Cancer*. 2001;93(3):417-423.
63. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993;72(1):37-41.
64. Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007;10(1):29-34.
65. Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, et al. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 2007;94(12):1468-1476.
66. Neugut AI, Crew KD. Epidemiology of Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12:354-362.

67. Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, et al. Randomized phase III trials of adjuvant FAM-TX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICGG. *Ann Oncol*. 2006;17(2):262-269.
68. Ott K, Fink U, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4604-4610.
69. Ott K, Weber WA, Lordick F, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4692-4698.
70. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori*. 2002;88(1):21-27.
71. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *JAMA*. 2012;303(17):1729-1737.
72. Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res*. 2000;155:1-14.
73. Plukker JT, Verschueren RCJ, Mulder NH, et al. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: Phase II study with methotrexate and 5-fluorouracil. *Br J Surg*. 1991;78(8):955-958.
74. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995;71(3):587-591.
75. Pyrhonen S, Valavaara R, Modig H, et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. *Br J Cancer*. 1997;76(2):270-277.

76. Roukos D, Lorenz M, Encke A. Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in Western patients with gastric cancer based on a new concept: A prospective long-term follow-up study. *Surgery*. 1998;123:573-578.
77. Roukos DH. Extended lymphadenectomy in gastric cancer: When, for whom and why. *Ann R Coll Surg Engl*. 1998;80(1):16-24.
78. Sakaguchi T, Watanabe A, Sawada H, et al. Characteristics and clinical outcome of proximal-third gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 1998;187(4):352-357.
79. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-1820.
80. Sarbia M, Becker KF, Hoefler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol*. 2004;31(4):465-475.
81. Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, et al. Randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients (pts) after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC study). ASCO GI Meeting. In: 2007.
82. Serafini M, Bellocchio R, Wolk A, et al. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2002;123(4):985-991.
83. Shin CM, Kim N, Yang HJ, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(2):e34-9.
84. Strnad M, Presecki V, Babus V, et al. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Biological agents. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 1994;61(11):449-490.
85. Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, et al. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ*. 1993;307(6904):591-596.

86. Terry P, Lagergren J, Ye W, et al. Antioxidants and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*. 2000;87(5):750-754.
87. Turanli S, Atalay C, Berberoglu U, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy for stage III gastric cancer after surgery with curative intent. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(2):369-374.
88. Wagner AD, Grothe W, Behl S, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004064.
89. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903-2909.
90. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, et al. Gastric carcinoma: Does lymph node dissection alter survival? *J Am Coll Surg*. 1996;183(6):616-624.
91. Wang HH, Antonioli DA, Goldman H. Comparative features of esophageal and gastric adenocarcinomas: Recent changes in type and frequency. *Hum Pathol*. 1986;17(5):482-487.
92. Wilke H-J, Van Cutsem E. Current treatments and future perspectives in colorectal and gastric cancer. *Ann Oncol*. 2003;14(Supplement 2):ii49-ii55.
93. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: A phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol*. 1989;7(9):1318-1326.
94. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: Accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc*. 2000;14(10):951-954.
95. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-1721.

96. Zhu W, Xua D, Pu J, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):361-366.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. M. Menges, dem Direktor der Abteilung Innere Medizin II des Diakonie-Klinikums Schwäbisch Hall, wo ich die Möglichkeit erhielt, diese Promotionsarbeit zu erstellen. Seine Unterstützung bei der Gestaltung dieser Arbeit, das schnelle detaillierte Korrekturlesen, das geduldige und zuverlässige Beantworten all meiner Fragen und das entgegengebrachte Vertrauen unterstützten mein Tun ungemein.

Weiterhin Danke ich meiner Ehefrau Sandra Kuhnle mit meinen drei Kindern Emma, Laila und Mats, meiner Mutter und meinen Geschwistern für die stetige Einräumung der notwendigen zeitlichen Freiräume, den moralischen Beistand und die Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt meinem verstorbenen Vater für die gemeinsame Zeit, die Freiräume und Unterstützung zur Entwicklung meiner Persönlichkeit.